DIE WIRKUNG VON PENTAGASTRIN, GLUCAGON UND ATROPIN AUF DEN UNTEREN OESOPHAGUSSPHINCTER (UOS) DES HUNDES UND DEREN GEGENSEITIGE BEEINFLUSSUNG

RALF THIMM

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554413_0015

Aus dem Physiologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DIE WIRKUNG VON PENTAGASTRIN, GLUCAGON UND ATROPIN AUF DEN UNTEREN OESOPHAGUSSPHINCTER (UOS) DES HUNDES UND DEREN GEGENSEITIGE BEEINFLUSSUNG

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt
von

Ralf Thimm
aus Wiesbaden

Mainz 1975

Gesamtherstellung

DITTERS BÜRODIENST
6501 HEIDESHEIM/RHEIN
AM KAPELLCHEN 1 · RUF 06132/5711

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Fachbereichsdekan: Professor Dr. Dr. J. Grote

Referent: Professor Dr. F. Waldeck

Korreferent: Professor Dr. Dr. G. Thews

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.1975

I. Einleitung

II. Methodik

1. Tiermaterial und Narkose

2. Druckmessung im UOS des Hundes

A. Prinzip der Methodik

B. Apparativer Aufbau

C. Experimentelle Durchführung

3. Auswertung der Sphincter-Druckprofile

4. Untersuchte Substanzen

5. In-vitro-Versuche an Streifenpräparaten aus dem UOS

A. Präparation der isolierten Muskelstreifen

B. Apparativer Aufbau und Versuchsdurchführung

6. Biometrische Bearbeitung der Meßergebnisse

III. Ergebnisse

1. Die Wirkung von Pentagastrin auf den maximalen Druck im UOS

A. Die Wirkung intravenöser Pentagastrin-Einzelinjektionen auf den maximalen Druck im UOS narkotisierter Hunde

B. Die Wirkung verschiedener Pentagastrinkonzentrationen auf die Kontraktionskraft von Streifenpräparaten aus dem UOS

2. Die Wirkung von Glucagon auf den Druck im UOS

A. Die Wirkung intravenöser Glucagon-Einzelinjektionen auf den maximalen Druck im UOS narkotisierter Hunde

B. Die Wirkung von Glucagon-Dauerinfusionen auf den maximalen Druck im UOS und der Effekt intravenöser Einzelinjektionen von Pentagastrin während der Infusion

C. Die Wirkung von Glucagon auf die durch Pentagastrin ausgelöste Spannungszunahme isolierter Muskelstreifen aus dem UOS

3. Die Wirkung von Atropin auf den maximalen Druck im UOS

A. Die Wirkung intravenöser Atropin-Einzelinjektionen auf den maximalen Druck im UOS narkotisierter Hunde

B. Die Wirkung einer Atropin-Vorbehandlung auf die durch Pentagastrin bedingte Drucksteigerung im UOS narkotisierter Hunde

IV. Diskussion

1. Die Wirkung von Pentagastrin, Glucagon und Atropin auf den UOS

2. Die Beeinflussung der Pentagastrinwirkung am UOS durch Glucagon und Atropin

V. Zusammenfassung

VI. Abbildungen, Tabellen

VII. Literatur

VIII. Lebenslauf

I. Einleitung

Aufgrund sehr zahlreicher Untersuchungen der letzten Jahre ist inzwischen weitgehend anerkannt, daß dem unteren Oesophagussphincter (UOS) im Bereich des gastro-oesophagealen Übergangs die wichtigste funktionelle Bedeutung zukommt. Der untere Oesophagussphincter verhindert bei Mensch und Tier in Ruhe aufgrund seiner tonischen Dauerkontraktionen einen Reflux von Mageninhalt in die Speiseröhre; während des Schluckvorgangs gibt er die Passage zeitgerecht und kurzfristig frei.

In zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre wurde gezeigt, daß der Tonus des UOS durch Gastrin und dessen Analogsubstanzen erhöht wird (Giles et al., 1969; Cohen und Lipshutz, 1971; Jennewein et al., 1972; Prahl, 1973). Da Harris (1970) nachwies, daß eine Alkalinisierung des Magens, die bekanntlich eine endogene Gastrinfreisetzung bewirkt, zu einer Tonussteigerung im UOS führt, wurde dem Gastrin in der Folgezeit eine tonusregulierende Wirkung auf den UOS zugeschrieben. Diese Auffassung vertraten vor allem Cohen und Lipshutz (1971), zumal sie fanden, daß Gastrin I in äußerst geringen Dosen den Sphinctertonus bereits erhöht und dieser Effekt durch Sekretin kompetitiv gehemmt wird.

Aus früheren pharmakologischen Untersuchungen am Hund ist bekannt, daß direkt und indirekt wirkende Cholinergika zu einer Druckzunahme und Anticholinergika zu einer Druckabnahme im unteren Oesophagussphincter führen (Waldeck, 1969). Zwischenzeitlich konnte außerdem gezeigt werden, daß Cholinergika

auch beim Menschen den Druck im UOS erhöhen (Christensen, 1970; Sheppard und Diamant, 1972; Roling et al., 1972). Demgegenüber scheint die drucksenkende Wirkung von Atropin am UOS des Menschen nicht ganz so ausgeprägt zu sein (Sheppard und Diamant, 1972), obgleich hohe Dosen auch hier eindeutig wirksam sind (Lind et al., 1967). Außerdem soll die durch i.v.-Einzelinjektion von Gastrin hervorgerufene Tonussteigerung im UOS des Menschen durch Atropinvorbehandlung kompetitiv gehemmt werden können (Harris, 1972).

Zur weiteren Untersuchung dieser Zusammenhänge wurden in der vorliegenden Arbeit umfangreiche Tierversuche durchgeführt. Dabei ging es neben der Untersuchung der Wirkungen von Pentagastrin, Glucagon und Atropin am Hund vor allem um das Studium der Pentagastrinwirkung während einer Glucagon-Dauerinfusion bzw. einer Vorbehandlung der Tiere mit Atropin. Von besonderem Interesse war dabei die Prüfung der Glucagonwirkung, da dieses Hormon dem Sekretin chemisch sehr nahe steht. Im weiteren wurden ergänzende in-vitro-Versuche an Streifenpräparaten aus dem UOS des Hundes zur Pentagastrinwirkung und deren Beeinflussung durch Glucagon durchgeführt.

II. Methodik

1.) Tiermaterial und Narkose

Zur Untersuchung kamen 65 männliche und 70 weibliche Beagle-Hunde mit einem Körpergewicht zwischen 8 und 14 kg. Die Tiere wurden durch Verabreichung eines Urethan-Chloralose-Gemisches narkotisiert, nachdem frühere Untersuchungen von Prahl (1975) ergeben hatten, daß dies die einzige Narkose ist, die den Tonus im UOS nicht beeinflußt. Zur Einleitung erhielt jeder Hund jeweils 1,5 ml/kg einer Lösung, die 40 g% Urethan und 12 g% Chloralose in Aqua dest. enthielt, i.v. injiziert. Die Narkose wurde durch nachfolgende Dauerinfusion von 1,25 ml/kg·h einer 40 %igen Urethan-Lösung aufrecht erhalten. Zur Ausschaltung der quergestreiften Muskulatur wurde den Tieren jeweils 1 mg/kg Gallamin i.v. verabreicht. Hiernach wurden sie intubiert und mit Hilfe einer Atempumpe (Harvard, Modell 614) künstlich beatmet. Das Ausmaß der Beatmung wurde fortlaufend durch Messung der endexspiratorischen CO_2-Konzentration in der Atemluft mit Hilfe eines Ultrarot-Absorptionsmeßgerätes (URAS, Hartmann und Braun) kontrolliert, registriert und stets so eingestellt, daß der endexspiratorische CO_2-Gehalt 4 Vol.% betrug.

Zur Konstanthaltung der Körpertemperatur lagen die narkotisierten Versuchstiere während der gesamten Versuchsdauer auf einem geheizten Operationstisch.

2.) Druckmessung im UOS des Hundes

A) Prinzip der Methodik

Zur Druckmessung im UOS wurde das von Waldeck (1969, 1972) entwickelte Verfahren der Durchzugmanometrie eingesetzt. Hierbei wird grundsätzlich ein kontinuierlich perfundierter Katheter nach Einführung in den Magen mit konstanter Geschwindigkeit aus diesem durch die Hochdruckzone hindurch in den Oesophagus gezogen. Der endständig verschlossene Katheter enthält 10 cm oberhalb seines aboralen Endes auf gleicher Höhe 4 seitliche Öffnungen, durch die das Perfusat kontinuierlich ausströmt. Gelangen diese Öffnungen in den Bereich des unteren Oesophagussphincters, so werden sie durch die äußere, tonische Muskelkontraktion komprimiert. Da die zur Perfusion benutzte Pumpe praktisch momentan in der Lage ist, alle von außen auf die Öffnungen einwirkenden Drucke zu überwinden, stellt sich in dem Katheter praktisch momentan derjenige Druck als Gleichgewichtsdruck ein, der von außen auf die Öffnungen ausgeübt wird. Aufgrund des kontinuierlichen Durchzugs wird dabei die Zone erhöhten Druckes innerhalb des Sphincters fortlaufend in Art eines Druckprofils registriert. Solche Druckprofile können in relativ kurzen Zeitabständen (ca. 1 min) wiederholt aufgenommen werden. Der innerhalb eines solchen Druckprofils auftretende Höchstwert stellt hinsichtlich eines gastro-oesophagealen Reflux die entscheidende Größe dar. Dieser

maximale Druck kann aus den registrierten Druckprofilen rasch und ohne Schwierigkeiten abgelesen werden. Durch die Verwendung des 4-Loch-Katheters wird stets der niedrigste Druck, der in allen 4 Richtungen der Zirkumferenz auftritt, registriert, da die perfundierte Flüssigkeit stets an dem Punkt mit dem niedrigsten Druck ausfließt.

B) Apparativer Aufbau

Zur Übertragung des Druckes im UOS auf einen Druckwandler wurde ein PVC-Schlauch mit einem inneren Durchmesser von 3 mm und einem Außendurchmesser von 4,3 mm verwendet. Der Katheter enthielt 10 cm oberhalb seines verschlossenen Endes auf gleicher Höhe 4 in gleichen Abständen über die Zirkumferenz verteilte Öffnungen von jeweils 1 mm Durchmesser. Das freie Katheterende stand über ein T-Rohr sowohl mit einer Infusionspumpe (Harvard, Modell 915) als auch mit einem Statham-Transducer (P-23De) in Verbindung. Das Signal des Wandlers wurde nach entsprechender Verstärkung auf einen Polygraphen (Grass) mit kurvilinearem Schreibsystem fortlaufend registriert. Das Meß- und Registriersystem wurde vor jedem Versuch mit Hilfe eines Quecksilbermanometers geeicht. Der als Drucküberträger dienende Katheter war durch eine außen angebrachte, dünne Plastikschnur mit dem Motor eines Kymographions verbunden. Hierdurch war es möglich, den Katheter mit konstanter Geschwindigkeit über eine bestimmte Strecke zu bewegen.

C) Experimentelle Durchführung

Der beschriebene 4-Loch-Katheter wurde dem narkotisierten, künstlich beatmeten Hund in Rückenlage durch den Oesophagus soweit in den Magen vorgeschoben, daß die 4 seitenständigen Öffnungen im Magenfundus lagen. Zur Messung wurde der Katheter sodann mit 5 ml/min Wasser perfundiert und mit Hilfe eines Motors mit konstanter Geschwindigkeit von 5 mm/sec aus dem Magen durch den UOS in den Oesophagus hindurchgezogen. Während des Durchzugs wurde der in dem Meßsystem auftretende Druck fortlaufend registriert. Aus der vorgegebenen Papiergeschwindigkeit des Registriergerätes (50 mm/sec) und der Durchzuggeschwindigkeit des Katheters konnte aus den Druckprofilen in einfacher Weise auch die Länge der Hochdruckzone ermittelt werden.

Um die Einzelmessungen möglichst schonend zu gestalten wurde der Katheter jeweils nur soweit aus dem Magen herausgezogen, daß die seitlichen Öffnungen gerade im Oesophagus lagen, das aborale, verschlossene Ende jedoch im Magen verblieb. So war es ohne mechanische Alteration des Sphincters möglich, den Katheter für eine anschliessende Messung in den Magen zurückzuschieben. Zum Ausschluß von Atmungsüberlagerungen bei der Aufzeichnung der Druckprofile wurde die Beatmungspumpe während der Messung für jeweils ca. 10 sec abgeschaltet.

Die Untersuchung der Wirkung von gastrointestinalen Hormonen und Pharmaka auf den maximalen Druck im UOS geschah in der Weise, daß vor und nach Substanzgabe jeweils in Minutenabständen Sphincterdruckprofile aufgezeichnet wurden. Nach der Registrierung von zwei Druckprofilen als Ausgangswerte erhielten die Versuchstiere stets zur Kontrolle 5 ml physiologische Kochsalzlösung i.v. Ein und zwei Minuten nach dieser Injektion wurden wiederum Druckprofile im UOS gemessen. Nach zwei weiteren Basalmessungen wurde die zu testende Substanz i.v. injiziert und nachfolgend in Minutenabständen über eine Gesamtzeit von 10 - 20 min die Druckprofile im UOS aufgezeichnet.

3.) Auswertung der Sphincterdruckprofile

Die typischen Sphincterdruckprofile haben einen sägezahnähnlichen Verlauf. Vom Druck im Magenfundus ausgehend (Referenzdruck) steigt der Druck erst allmählich, dann zunehmend stärker an, um nach Erreichen eines Maximums steil abzufallen und den im Oesophagus herrschenden subatmosphärischen Wert anzunehmen. Hierbei entspricht der angenähert sägezahnförmige Druckverlauf dem UOS und der nachfolgende Unterdruck zeigt, daß die Katheteröffnungen im Corpus oesophagi liegen. Zur Auswertung dieser Druckprofile wurde stets das Druckmaximum unter Verwendung des Magenfundusdruckes als Bezugswert 0 mm Hg abgelesen. Sofern die Länge der Hochdruckzone ausgewertet wurde, geschah dies vom Zeitpunkt des eindeutigen Abhebens vom Niveau des Fundusdruckes bis zu dessen Wiedererreichen.

4.) Untersuchte Substanzen

Das für die vorliegenden Untersuchungen benutzte Pentagastrin wurde von der Firma Imperial Chemical Industries (ICI-50,123) bezogen. Als Glucagon benutzten wir das handelsübliche Produkt der Firma Eli Lilly. Das verwendete Atropinsulfat wurde von der Firma Merck in der Qualität Purissimum bezogen.

5.) In-vitro-Versuche an Streifenpräparaten aus dem UOS

A) Präparation der isolierten Muskelstreifen

An mit Chloralose-Urethan narkotisierten Hunden wurde der gastro-oesophageale Übergang entnommen. Nach Abpräparation der Mucosa stellte sich der untere Oesophagussphincter als Areal mit ringförmig in Art eines Scherengitters verlaufenden Muskelfaserbündeln dar. Aus diesem Bereich wurden ca. 1,5 cm breite und 3 cm lange Muskelstreifen einer Dicke von o,5 - 1,o mm entnommen und sofort in Carbogen begaste Tyrodelösung verbracht.

B) Apparativer Aufbau und Versuchsdurchführung

Experimente an isolierten Muskelstreifen wurden in der Anordnung eines Superfusionssystems durchgeführt. Hierbei wird der Muskelstreifen in einer Halterung fixiert, in welcher er in ein senkrecht stehendes, nach oben offenes, thermostatisiertes Glasgefäß eingeführt werden kann. Von oben wird der Muskelstreifen sodann beständig mit 37° C warmer, in einem Vorratsgefäß kontinuierlich

mit Carbogen begaster Tyrodelösung betropft. Zur Untersuchung der Wirkung verschiedener Substanzen konnte auf ein zweites Tyrode-Gefäß umgeschaltet werden, welches die zu untersuchende Substanz in der gewünschten Konzentration enthielt. Die Tonusänderung der Muskelstreifen wurde in isometrischer Anordnung mit Hilfe eines Dehnungsmeßstreifens (Typ F.T.03C/Fa. Grass) aufgenommen und auf einem Grass-Registriergerät kontinuierlich aufgezeichnet. Der Dehnungsmeßstreifen wurde vor jedem Versuch durch Anhängen verschiedener Gewichte in Pond geeicht.

6.) Biometrische Bearbeitung der Meßergebnisse

Die anfallenden Meßwerte wurden biometrisch mit ihrem Stichprobenumfang (n), arithmetischen Mittelwert ($\bar{x}$), Standardabweichung (SD) und Standardfehler (SE) beschrieben. Die entsprechenden Daten sind in den Tabellen 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 13 zusammengestellt. Da in den Ausgangswerten zwischen den einzelnen Tieren große individuelle Schwankungen bestanden, sollten die Ergebnisse nach Substanzgabe um die individuellen Vorwerte bereinigt werden. Dazu wurde mit Hilfe der Varianzanalyse (2-Weg-Klassifikation) geprüft, ob zwischen den Vorwerten Unterschiede bestehen. Es konnte gezeigt werden, daß die Mittelwertdifferenzen zwischen den 6 Vorwerten für alle Versuchsreihen im Zufälligkeitsbereich liegen und damit nicht signifikant sind. Daher wurde von jedem Meßwert nach Substanzgabe der jeweilige tierspezifische Mittel-

wert subtrahiert. Von diesen bereinigten Werten wurden wiederum der Mittelwert ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (SD) berechnet. Die entsprechenden Daten sind in den Tabellen 2, 4, 7, 9, 12, 14 für die jeweiligen Versuchsserien enthalten.

Mit der Methode der kleinsten Quadrate sollten den Meßwerten Polynome bis zum 3. Grad angepaßt und die sukzessive bis zum linearen Ansatz abgebaut werden. Die Untersuchung der Streuung für die Substanzen innerhalb der einzelnen Dosiswerte mit Hilfe des Bartlett-Tests zeigte jedoch, daß die Homogenität in den meisten Fällen verneint werden mußte. Aus diesen Gründen wurde auf eine weitere biometrische Untersuchung der Dosis-Wirkungskurven verzichtet.

Die erforderlichen Mittelwertvergleiche der an isolierten Muskelstreifen gewonnenen Daten geschahen mit dem t-Test für verbundene Stichproben.

III. Ergebnisse

1.) Die Wirkung von Pentagastrin auf den maximalen Druck im UOS

A) Die Wirkung intravenöser Pentagastrin-Einzelinjektionen auf den maximalen Druck im UOS narkotisierter Hunde

In Tab. 1 sind Mittelwerte der Sphincterdrucke von Hunden vor und nach i.v. Pentagastringabe in einem Dosisbereich von o,o3 - 100,o µg/kg zusammengestellt. Liest man diese Tabelle von links nach rechts, so sind aus den Zahlenangaben Zeit-Wirkungskurven für die verschiedenen Pentagastrin-Dosen zu entnehmen. Bei Betrachtung der Tabelle von oben nach unten erhält man Dosis-Wirkungskurven für verschiedene Zeitpunkte nach Substanzapplikation.

Zur Veranschaulichung eines Zeit-Wirkungsverlaufes des maximalen Druckes im UOS wurden in Abb. 1 Mittelwerte und Standardabweichungen nach Gabe von 2 µg/kg Pentagastrin wiedergegeben. Dabei handelt es sich um die Werte, die 2 min nach Substanzapplikation gemessen wurden. Die gleichzeitig in Abb. 1 enthaltene, der Abszisse praktisch parallel verlaufende Mittelwertskurve stammt von 6 Tieren, denen im Abstand von jeweils 5 min Kochsalzinjektionen verabreicht wurden. Der abszissenparallele Verlauf dieser Kurve zeigt die gute Reproduzierbarkeit der Meßwerte. Demgegenüber kommt es - wie die Kurve mit den vollen Kreisen aufweist - durch die Pentagastrininjektion von 2 µg/kg i.v. im

Mittel der 11 Versuche, von Werten von 18,o ± 3,55 mm Hg ($\bar{x} \pm SD$) ausgehend, zu einer rasch einsetzenden Drucksteigerung, die nach 2 min Höchstwerte von 55,1 ± 8,3 mm Hg erreichen. Die drucksteigernde Wirkung von Pentagastrin ist im Mittel der Versuche nach 7 min wieder völlig abgeklungen.

Aus Tab. 1 ist im Hinblick auf den Zeit-Wirkungsverlauf bei allen untersuchten Pentagastrindosierungen festzustellen, daß das Wirkungsmaximum praktisch ausnahmslos 2 min nach Pentagastringabe auftrat. Gleichzeitig zeigt Tab. 1, daß sich die Wirkungsdauer von Pentagastrin am UOS narkotisierter Hunde bei allen untersuchten Dosen auf einen Zeitraum von 4 - 10 min erstreckte.

Betrachtet man in Tab. 1 die 2 min nach Pentagastringabe erreichten maximalen Sphincterdrucke in Abhängigkeit von der applizierten Dosis, so stellt man fest, daß die Schwellendosis für Pentagastrin bei o,1 µg/kg liegt und das Wirkungsmaximum bei 1 µg/kg erreicht wird. Die Dosis 1 µg/kg führt zu einer Erhöhung des Sphincterdruckes auf 50 - 60 mm Hg. Bei Verabreichung höherer Dosen kommt es hingegen zu geringeren Drucksteigerungen, d.h. es wird ein Abfall der Dosis-Wirkungskurve beobachtet.

Zur Erfassung der durch Pentagastrin bedingten Druckänderungen wurden für jede Pentagastrindosis die Mittelwerte sämtlicher Ausgangsdrucke von den nach Pentagastringabe gemessenen Sphincterdrucken abgezogen. Dies war erlaubt, nachdem gezeigt werden konnte, daß die Mittelwertdifferenzen der Vorwerte nicht signifikant sind. Die entsprechenden Zahlenwerte für die Pentagastrinversuche sind in Tab. 2 zusammengestellt. Die aus diesen Zahlenwerten gezeichnete Dosis-Wirkungskurve für den Zeitraum 2 min nach Pentagastringabe ist in Abb. 2 wiedergegeben. Bei logarithmischer Auftragung der Pentagastrindosen zeigt die Änderung des Sphincterdruckes einen Schwellenwert bei o,1 µg/kg und einen Höchstwert nach Verabreichung von 3 µg/kg. Die Applikation höherer Dosen führt hingegen nur zu geringeren Effekten und die drucksteigernde Wirkung von 100 µg/kg entspricht nahezu derjenigen von o,3 µg/kg.

B) Die Wirkung verschiedener Pentagastrin-Konzentrationen auf die Kontraktionskraft von Streifenpräparaten aus dem UOS

In Abb. 3 sind die an jeweils 6 Streifenpräparaten aus dem UOS beobachteten Mittelwert und Standardabweichungen der Kraftentwicklung (p) nach verschiedenen Pentagastrinkonzentrationen in der Spülflüssigkeit wiedergegeben. In dem untersuchten Konzentrationsbereich

(10^{-12} bis 10^{-8} g/ml) setzt bei Pentagastrinkonzentrationen um 10^{-11} g/ml eine signifikante Wirkung ein. Bei Anwendung von 10^{-8} g/ml Pentagastrin wird der stärkste Effekt beobachtet und bei noch höheren Konzentrationen nimmt die Pentagastrinwirkung am Streifenpräparat wieder ab.

Die in Abb. 3 dargestellte Dosiswirkungsbeziehung zeigt bei großen Standardabweichungen einen glockenförmigen Verlauf, wie er auch am Ganztier beobachtet wurde (Abb. 2). Auffallend ist hier die Tatsache, daß bereits Dosen von 10^{-11} g/ml, die durchaus den physiologischen Gastrinspiegeln im Blut entsprechen, einen Effekt auf die Kontraktionskraft aufweisen.

2.) Die Wirkung von Glucagon auf den Druck im UOS

A. Die Wirkung intravenöser Glucagon-Einzelinjektionen auf den maximalen Druck im UOS narkotisierter Hunde

In Tab. 3 sind die Mittelwerte der Sphincterdrucke von Hunden vor und nach i.v.-Glucagongabe in einem Dosisbereich von 1 - 100 µg/kg zusammengestellt. Liest man die Tabelle von links nach rechts, so ist der Zeit-Wirkungsverlauf für die verschiedenen Glucagon-Dosen zu entnehmen. Bei Betrachtung der Tabelle von oben nach unten erhält man Dosiswirkungskurven für verschiedene Zeitpunkte nach Substanzapplikation. Die erhaltenen Mittelwerte zeigen, daß Glucagon den Druck im

UOS senkt, wobei die Schwellendosis um 1 µg/kg liegt und von Dosen ab 10 µg/kg und größer nur noch ganz geringe Drucke im UOS gemessen werden. Die Wirkungsdauer der Einzelinjektion von Glucagon war jeweils länger als die Meßzeit von 10 min post injectionem. Zur Veranschaulichung dieser Befunde sind in Abb. 4 die Mittelwerte und Standardabweichungen des maximalen Sphincterdruckes von 14 Hunden vor und nach i.v.-Injektion von 100 µg/kg Glucagon wiedergegeben. Es ist deutlich, daß die Substanzgabe bereits nach 1 min den Tonus im UOS praktisch vollständig aufhebt.

In Tab. 4 sind zur Erfassung der durch Glucagon bewirkten Druckänderungen die Werte nach Substanzgabe von denjenigen der mittleren Ausgangswerte abgezogen worden. Dies war erlaubt, nachdem gezeigt werden konnte, daß die Mittelwertdifferenzen der Vorwerte nicht signifikant sind. Aus den hiernach gewonnenen Mittelwerten konnte die in Abb. 5 wiedergegebene Dosis-Wirkungskurve gezeichnet werden. In dieser Dosis-Wirkungskurve sind die Änderungen des Sphincterdruckes in mm Hg in Abhängigkeit vom Logarithmus der jeweils angewandten Glucagondosis für die Zeit 8 min nach Substanzgabe aufgetragen. Die Dosis-Wirkungskurve zeigt von 1 - 30 µg/kg einen praktisch linearen Abfall der Änderungen des Sphincterdruckes. Der für 100 µg/kg gemessene Mittelwert entspricht etwa demjenigen, der nach Verabreichung von 10 µg/kg gewonnen wurde. Dieser geringe Anstieg der Dosis-Wirkungskurve bei Applika-

tion der Höchstdosis stellt keinen realen Anstieg der Dosis-Wirkungsbeziehung dar. Er ist vielmehr dadurch vorgetäuscht, daß die Ausgangswerte des maximalen Sphincterdruckes derjenigen Tiere, bei denen diese Dosis angewandt wurde, im Mittel niedriger lag, als bei denjenigen, die 10 bzw. 30 µg/kg Glucagon erhielten. Dies wird vor allem durch die Umrechnung der nach verschiedenen Glucagondosen erhaltenen Mittelwerte der Sphincterdrucke in Prozent der Ausgangswerte deutlich (Tab. 5). Die derart für verschiedene Glucagondosen gewonnenen Prozentwerte des maximalen Sphincterdruckes sind für die Zeit 2 min nach Injektion in Abb. 6 wiedergegeben und zeigen einen mit steigender Dosis nahezu linearen Abfall.

B. Die Wirkung von Glucagon-Dauerinfusionen auf den maximalen Druck im UOS und der Effekt intravenöser Einzelinjektionen von Pentagastrin während der Infusion

In Tab. 6 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen des maximalen Drucks im UOS an jeweils 6 Hunden vor und nach Glucagon-Infusion von o,5 bzw. 1,o mg/kg·h wiedergegeben. Die für beide Dosen in Abb. 7, Teil A bzw. B gezeichneten Mittelwertkurven lassen erkennen, daß beide Glucagon-Infusionen bereits nach 1 - 4 min den Druck im UOS auf Werte von 0 bis 5 mm Hg senken.

Während der Glucagon-Dauerinfusion wurde die Ansprechbarkeit des Sphincters auf verschiedene Dosen Pentagastrin geprüft. Entsprechende Ergebnisse, die während

einer Glucagon-Infusion von o,5 mg/kg·h mit unterschiedlicher Pentagastrindosen gewonnen wurden, sind in Tab. 7 enthalten. Da gezeigt werden konnte, daß die Mittelwertdifferenzen der Vorwerte nicht signifikant sind, konnten die durch Pentagastrin bedingten Drucksteigerungen für jede Dosis durch Abzug der Vorwerte von den Meßwerten gewonnen werden. Die Mittelwerte der durch Pentagastrin bewirkten Drucksteigerung sind in Tab. 8 zusammengestellt und in Abb. 8 graphisch wiedergegeben. Hieraus ist zu ersehen, daß die drucksteigernde Wirkung von Pentagastrin während einer Glucagon-Infusion stark vermindert ist. Es ist deutlich und statistisch gesichert,*) daß die während einer Glucagon-Infusion von o,5 mg/kg·h durch Pentagastrin-Injektionen erreichten Sphincterdrucke signifikant geringer als ohne Glucagon-Infusion sind. Immerhin läßt die während Glucagon-Infusion ermittelte Dosiswirkungskurve für Pentagastrin noch einen angedeuteten glockenförmigen Verlauf mit einem Maximum bei der Dosis 3 µg/kg erkennen.

In den Tab. 9 und 10 sind die entsprechenden Werte für die Drucksteigerung im UOS von Hunden durch unterschiedliche Pentagastrindosen wie in Tab. 7 bzw. 8 jedoch während einer Glucagon-Infusion von 1 mg/kg·h wiedergegeben. Die in Abb. 9 wiedergegebene, untere Dosiswirkungskurve für die durch Pentagastrin bedingten Druckänderungen während einer Glucagon-Infusion

*) t-Test für verbundene Stichproben,
$p < 0.05$

von 1 mg/kg·h zeigt eindeutig, daß Pentagastrin unter diesen Bedingungen keinen drucksteigernden Effekt mehr hat.

C. Die Wirkung von Glucagon auf die durch Pentagastrin ausgelöste Spannungszunahme isolierter Muskelstreifen aus dem UOS

Zur Untersuchung des Effektes von Glucagon auf die Pentagastrin-bedingte Spannungszunahme isolierter Muskelpräparate aus dem UOS wurden entsprechende Experimente bei Anwendung von Glucagon-Konzentrationen von 10^{-5} bzw. 10^{-8} g/ml durchgeführt. Die dabei gewonnenen Ergebnisse sind in Abb. 10 wiedergegeben. Abb. 10 zeigt deutlich, daß bei einer Badkonzentration von 10^{-8} g/ml Glucagon, das in Konzentrationen von 10^{-10} bis 10^{-6} g/ml zugesetzte Pentagastrin bei Konzentrationen von 10^{-10} bis 10^{-8} zu einer wesentlich geringeren Spannungszunahme führt, als ohne gleichzeitige Anwesenheit von Glucagon. Bei Anwendung dieser Glucagonkonzentration ist jedoch nur der mit 10^{-9} g/ml Pentagastrin gewonnene Mittelwert signifikant geringer*) als derjenige ohne Glucagon-Anwesenheit. Demgegenüber sind sämtliche bei der höheren Glucagonkonzentration (10^{-5} g/ml) untersuchten Pentagastrinkonzentrationen praktisch wirkungslos, d.h. sie führen zu keinem Spannungsanstieg der isolierten Muskelpräparate.

*) t-Test für verbundene Stichproben, $p < 0{,}1$

5.) Die Wirkung von Atropin auf den maximalen Druck im UOS

a. Die Wirkung intravenöser Atropin-Einzelinjektionen auf den maximalen Druck im UOS narkotisierter Hunde

Die i.v.-Verabreichung von 1 bzw. 10 mg Atropin führt bei Hunden gemäß den in Tab. 11 zusammengestellten Ergebnissen bereits nach 1 min zu einem sehr starken Druckabfall. Die in Tab. 11 enthaltenen Daten wurden für die Dosis 1 mg/kg in Abb. 11 und für die Dosis 10 mg/kg in Abb. 12 wiedergegeben. Die Abb. 11 und 12 zeigen eine starke Abnahme des Druckes im UOS der Hunde nach beiden Atropindosen.

b. Die Wirkung einer Atropinvorbehandlung auf die durch Pentagastrin-bedingte Drucksteigerung im UOS narkotisierter Hunde

Zur Untersuchung der Beeinflussung des Gastrin-Effektes auf den UOS am atropinisierten Hund wurden Tiere mit 1 bzw. 10 mg Atropin i.v. vorbehandelt und anschließend die Wirkung von Pentagastrin auf den UOS gemessen. Die dabei nach einer Vorbehandlung mit 1 mg/kg Atropin i.v. gewonnenen Daten sind in Tab.12 zusammengestellt. Die durch Atropinvorbehandlung mit 1 mg/kg beobachteten Wirkungen verschiedener Pentagastrindosen entsprechen hinsichtlich Wirkungsstärke und zeitlichem Verlauf weitgehend denjenigem ohne Vorbehandlung mit Atropin (vgl. Tab. 1). Da gezeigt werden konnte, daß die Mittelwertdifferenzen der Vorwerte nicht signifikant sind, konnten die durch Pentagastrin bedingten Drucksteigerungen durch Abzug der Mittelwerte der Vorwerte von den Meßwerten gewonnen werden.

Diese Daten sind in Tab. 13 zusammengestellt. Ein Vergleich mit den entsprechenden Daten ohne Atropinvorbehandlung (s. Tab. 2) zeigt keine signifikanten Unterschiede, d.h. die Vorbehandlung mit 1 mg/kg Atropin verändert die Pentagastrinwirkung am UOS praktisch nicht. Dies wird auch beim Vergleich der entsprechenden Kurven in Abb. 13 deutlich.

Die nach einer Vorbehandlung mit 10 mg/kg Atropin i.v. gewonnenen Daten sind in Tab. 14 zusammengestellt. Diese Werte zeigen gegenüber solchen die ohne Vorbehandlung mit Atropin gewonnen wurden (vgl. Tab. 1) eine statistisch signifikant verminderte Pentagastrinwirkung*) (Abb. 14). Da auch in diesen Versuchen die Mittelwertdifferenzen der Vorwerte nicht signifikant sind, konnten die durch Pentagastrin bedingten Drucksteigerungen durch Abzug der jeweiligen Mittelwerte der Vorwerte von den Meßwerten gewonnen werden. Diese Daten sind in Tab. 15 zusammengestellt und in Abb. 14 wiedergegeben (untere Kurve). Der Vergleich der Werte in Tab. 15 mit denen von Tab. 2 (ohne Atropin-Vorbehandlung) sowie der unteren Kurve in Abb. 14 mit der Dosis-Wirkungskurve für Pentagastrin zeigt eindeutig, daß die Vorbehandlung mit 10 mg/kg Atropin zu einer statistisch signifikant verminderten Reaktion auf Pentagastrin führt*).

*) t-Test für verbundene Stichproben,
$p < 0{,}05$

IV. Diskussion

1. Die Wirkung von Pentagastrin, Glucagon und Atropin auf den UOS

Die vorstehend beschriebenen Ergebnisse zeigen, daß Pentagastrin sowohl den Druck im UOS an narkotisierten Hunden steigert, als auch eine Zunahme der Kontraktionskraft isolierter Streifenpräparate aus dem UOS bewirkt. Dabei haben sowohl die in-vivo-Versuche als auch die in-vitro-Experimente für Pentagastrin eine glockenförmige Dosiswirkungsbeziehung ergeben. Gleichzeitig ist bemerkenswert, daß die Wirkungsdauer an beiden Systemen nur wenige Minuten betrug.

Die tonussteigernden Effekte von Pentagastrin entsprechen denjenigen, die Giles et al. (1969) erstmals für Gastrin am UOS des Menschen beobachtet haben. Der glockenförmige Verlauf der Dosiswirkungskurve für Pentagastrin auf den Druck im UOS des Hundes entspricht ebenfalls entsprechenden Ergebnissen von Humanstudien (Cohen und Lipshutz, 1971; Cohen et al., 1971; Jennewein et al., 1972). Die Untersuchungen entsprechender Dosiswirkungsbeziehungen für subkutan verabreichtes Pentagastrin am Menschen durch Levine und Castell (1972) führte zu sehr ähnlichen Ergebnissen. Gegenüber den Hundeversuchen lag die Schwellendosis für Pentagastrin hierbei jedoch über o,3 µg/kg. Die maximale Drucksteigerung in Höhe von 13 mm Hg wurde mit 4 µg/kg erreicht, während eine Dosis von 6 µg/kg schon wieder zu geringeren Effekten führte. Das bedeutet, daß die Dosis-

Wirkungskurve am Menschen wesentlich steiler ansteigt und nachfolgend steiler abfällt als am Hund. Hierbei ist jedoch die subkutane Applikationsweise zu berücksichtigen. Die von diesen Autoren beobachteten relativ geringen Drucksteigerungen nach Pentagastrin könnten durch deren methodisches Vorgehen begründet sein; sie benutzten nämlich perfundierte, jedoch konstant an derselben Stelle liegende Katheter als Drucküberträger. Bei diesem Vorgehen erscheint eine sichere Erfassung des Maximaldruckes im UOS, insbesondere nach Stimulation nur unter Vorbehalten möglich (Waldeck et al., 1973). Im Vergleich zu Pentagastrin scheint der UOS des Menschen offenbar wesentlich empfindlicher auf eine i.v.-Gabe von Gastrin I zu reagieren. So konnten Cohen und Lipshutz (1970) zeigen, daß nach einer i.v.-Applikation von o,5 µg/kg Gastrin I der Sphincterdruck am Menschen auf 65 mm Hg anstieg. Dies entspricht einer Drucksteigerung von über 45 mm Hg. Intravenöse Gastrindosen über o,7 µg/kg ergaben nach den Untersuchungen dieser Autoren bereits einen geringeren Effekt. Hierbei ist festzuhalten, daß die von Cohen und Lipshutz (1970) angewandten Gastrindosen geringer sind, als diejenigen, die zur Steigerung der Magensekretion appliziert werden müssen.

Da nach weiteren Ergebnissen von Castell und Harris (1970) sowie von Lipshutz et al. (1972) auch endogen freigesetztes Gastrin den Druck im UOS erhöht, schreiben diese Auto-

ren dem Gastrin eine physiologische Bedeutung in der Tonusregulation des UOS zu. In diesem Zusammenhang sind die vorliegenden Ergebnisse der in-vitro-Versuche besonders interessant, da hier für Pentagastrin bereits in Badkonzentrationen von 10^{-11} g/ml ein tonussteigernder Effekt gefunden wurde. Das bedeutet, daß in vitro eine Pentagastrinkonzentration von 10 pg/ml, die der Gastrinkonzentration unter physiologischen Bedingungen entspricht, bereits einen tonussteigernden Effekt hat. Diese Beobachtung kann jedoch nicht als Beweis für eine physiologische Regulation des Tonus im UOS durch Gastrin angesehen werden. Hier ist nämlich zu bedenken, daß z.B. i.v.-Dauerinfusionen von Pentagastrin nur einen flüchtigen und in seinem Ausmaß geringen drucksteigernden Effekt am UOS haben (Jennewein et al., 1972) und Patienten mit perniciöser Anaemie bei stark erhöhtem Gastrin-Blutspiegel normale Drucke im UOS aufweisen.

Der Wirkungsmechanismus des Gastrineffektes am UOS scheint nach Untersuchungen von Cohen und Green (1973) auf einer Freisetzung von Acetylcholin aus Nervenenden zu beruhen. Hieraus läßt sich jedoch der glockenförmige Verlauf der Dosiswirkungskurve und hier besonders der Abfall derselben nicht ohne weiteres deuten. Beim Abfall der Dosiswirkungskurve scheint es sich am ehesten um das Phänomen der Eigenhemmung zu handeln. Eine solche Eigenhemmung tritt nach Ariens (1964) dann auf, wenn gleichzeitig erregende Rezeptoren, zu denen die Substanz eine hohe Affinität hat,

neben hemmenden Rezeptoren, zu denen eine geringere Affinität der Substanz besteht, vorkommen.

Glucagon senkt nach den oben beschriebenen Ergebnissen den Druck im UOS narkotisierter Hunde sowohl nach i.v.-Einzelinjektionen als auch nach Dauerinfusionen stark und eindeutig. Dabei liegt die Schwellendosis an Glucagon für eine signifikante Drucksenkung bei 1 µg/kg. Das Wirkungsmaximum wird bei 30 µg/kg erreicht. In diesem Dosenbereich besteht bei logarithmischer Auftragung der Dosis eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung. Eine entsprechende Wirkung für Glucagon konnte inzwischen auch am Menschen gefunden werden (Jennewein et al., 1973). Diese Studien ergaben, daß i.v. Glucagon-Einzelinjektionen von 60 µg/kg zu einer Druckabnahme im UOS von 50 % der Ausgangswerte führt. In neueren Studien konnten Jennewein et al. (1973) sowie Siewert et al. (1973, 1974) zusätzlich zeigen, daß Glucagon auch bei Patienten mit Achalasie den dort stark erhöhten Druck im UOS ausgeprägt vermindert, was von klinisch-diagnostischem Interesse ist. Angesichts der gegenüber den normalen Glucagon-Blutspiegeln erforderlichen hohen Dosen ist eine physiologische Wirkung von Glucagon am UOS wenig wahrscheinlich. Außerdem konnte eine drucksenkende Wirkung durch endogen freigesetztes Glucagon bislang noch nicht gezeigt werden. In diesem Zusammenhang ist jedoch bekannt, daß das Peptidhormon Cholezystokinin (CCK), welches zu

einer Glucagon-Freisetzung führt,(Unger et al., 1967) nach i.v.-Gabe von 3 Ivy U/kg am Menschen den Sphincterdruck vermindert (Giles und Roszkowski, 1972). Zu entsprechenden Ergebnissen kamen Jennewein et al. (1972) in Versuchen an narkotisierten Hunden, obgleich hier keine eindeutige Dosiswirkungsbeziehung gefunden werden konnte. Somit ist bislang nicht geklärt, ob die nach CCK beobachtete Drucksenkung im UOS durch endogen freigesetztes Glucagon vermittelt wird, oder ob es sich um eine Eigenwirkung von CCK handelt.

Atropin führt nach den oben beschriebenen Ergebnissen bei i.v.-Verabreichung von 1 bzw. 10 mg/kg zu einer praktisch vollständigen und mehrere Stunden anhaltenden Drucksenkung im UOS. Die drucksenkende Wirkung von Atropin setzt nach früheren Untersuchungen von Waldeck (1972) bereits nach Dosen von o,o2 mg/kg ein und hat eine ED_{50} von o,4 mg/kg. Über ähnliche Ergebnisse bei Tierversuchen berichten Lipshutz und Cohen (1971). Demgegenüber scheinen diese Effekte beim Menschen nicht ganz so ausgeprägt zu sein (Shephard und Diamant, 1972). In diesem Zusammenhang sei auch angeführt, daß direkt und indirekt wirkende Cholinergika den Druck im UOS erhöhen (Christensen, 1970; Lipshutz und Cohen, 1971; Shephard und Diamant, 1972; Roling et al., 1972; Waldeck, 1972).

2. Die Beeinflussung der Pentagastrinwirkung am UOS durch Glucagon und Atropin

Nach den vorstehend beschriebenen Ergebnissen ist die Pentagastrinwirkung am UOS narkotisierter Hunde während einer Glucagon-Infusion von o,5 mg/kg·h gegenüber den Versuchen ohne Glucagon-Infusion deutlich abgeschwächt. Der Verlauf der Dosiswirkungskurve für Pentagastrin während der Glucagon-Infusion läßt aber immer noch die Glockenform erkennen. Hierbei wird mit und ohne Glucagon-Infusion das Wirkungsmaximum für Pentagastrin bei einer i.v.-Einzeldosis von 3 µg/kg erreicht. Demgegenüber ist nach einer Glucagon-Infusion von 1 mg/kg·h mit keiner Pentagastrindosis mehr eine Drucksteigerung zu erreichen. Zu entsprechenden Ergebnissen führten die in-vitro-Versuche. Diese ließen insgesamt nach einer Badkonzentration von 10^{-8} g/ml Glucagon eine Verminderung der durch Pentagastrin bewirkten Kontraktionskraft erkennen; demgegenüber hatte Pentagastrin bei Anwesenheit von Glucagon in der Badflüssigkeit von 10^{-5} g/ml keinen tonussteigernden Effekt mehr. Damit führt Glucagon sowohl am Hund in vivo als auch bei in-vitro-Versuchen zu einer Abflachung der Dosiswirkungskurve für Pentagastrin. Hiernach ist am ehesten zu vermuten, daß die Glucagonwirkung unmittelbar an den Muskelzellen ansetzt. Hinsichtlich der in-vivo-Versuche könnte zusätzlich die von Becker et al. (1972) beobachtete Unterdrückung der Gastrinfreisetzung durch Glucagon eine Rolle spielen. In diesem Zusammenhang konnten Hansky et al. (1973) zeigen, daß nach rascher i.v.-Injektion von 1 mg Glucagon der

Serum-Gastrinspiegel des Menschen signifikant abnimmt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Becker et al. (1973), die fanden, daß eine intravenöse Glucagon-Infusion von 30 µg/kg·h bei gesunden Versuchspersonen, Patienten mit Ulcus duodeni sowie Hunden eine Abnahme des Serum-Gastrinspiegels bewirkte. Die von Jennewein et al. (1973) sowie Siewert et al. (1973, 1974) an Patienten mit Achalasie beobachtete drucksenkende Wirkung könnte ebenfalls durch eine Hemmung der Gastrin-Freisetzung gedeutet werden, zumal Cohen et al. (1971) nachweisen konnten, daß Patienten mit Achalasie eine Hypersensitivität gegenüber Gastrin aufweisen.

Die mit Atropin vorbehandelten Hunde reagierten bei einer Atropindosis von 1 mg/kg i.v. in praktisch unveränderter Weise bzw. in Art einer geringen Steigerung auf Pentagastrin. Demgegenüber war Pentagastrin nach Vorbehandlung mit der hohen Atropindosis von 10 mg/kg i.v. nur noch schwach wirksam. In diesem Fall kam es wie während der Glucagoninfusion zu einer Abflachung der Dosiswirkungskurve für Pentagastrin, wobei deren glockenförmiger Verlauf angedeutet erhalten blieb. Auch das Wirkungsmaximum lag für Pentagastrin nach Vorbehandlung mit der hohen Atropindosis bei 3 µg/kg. Dies steht im Gegensatz zu Beobachtungen am Menschen, nach denen Atropin den Gastrineffekt am UOS kompetitiv hemmen soll (Harris, 1972). Eine Deutung dieser Befunde erscheint nicht ohne weiteres möglich.

V. Zusammenfassung

An narkotisierten Hunden wurde die Wirkung von Pentagastrin, Glucagon und Atropin sowie die Beeinflussung der Pentagastrinwirkung während einer Glucagon-Dauerinfusion bzw. einer Atropin-Vorbehandlung untersucht. Außerdem wurde durch in-vitro-Versuche an Streifenpräparaten aus dem UOS des Hundes der Pentagastrineffekt und dessen Beeinflussung durch Glucagon studiert. Dabei wurden folgende Ergebnisse gewonnen:

1. Intravenöse Einzelinjektionen von Pentagastrin führen am narkotisierten Hund zu einem raschen Anstieg des Sphincterdruckes, dessen Maximum 2 min nach Applikation lag, bei einer Wirkungsdauer von etwa 6 - 8 min. Die Drucksteigerung im UOS setzte bei einer Dosis von o,1 µg/kg ein, hatte ihr Maximum bei 3 µg/kg und fiel nach höheren Dosen wieder ab.

2. An Streifenpräparaten aus dem UOS des Hundes führte Pentagastrin in Konzentrationen von 10^{-12} bis 10^{-6} g/ml ebenfalls zu einer glockenförmigen Dosiswirkungskurve, deren Maximum bei 10^{-8} g/ml lag. Die Schwellenkonzentration von Pentagastrin, die zu einer signifikanten Zunahme der Muskelkraft führte, liegt bei 10^{-11} g/ml und damit im Bereich physiologischer Gastrinspiegel des Menschen.

3. Intravenöse Einzelinjektionen von Glucagon vermindern den Druck im UOS dosisabhängig länger als 11 min. Die Schwellendosis für Glucagon liegt bei 1 µg/kg; höhere Dosen (30 µg/kg) führen zu einer praktisch vollständigen

Verminderung des Sphincterdruckes. Die Dosiswirkungskurve für Glucagon verläuft bei logarithmischer Auftragung der Abszisse praktisch linear.

4. Während einer Glucagon-Dauerinfusion mit o,5 mg/kg·h ist die Wirkung i.v.-Einzelinjektion von Pentagastrin deutlich abgeschwächt. Die Untersuchung unterschiedlicher Pentagastrindosen unter diesen Umständen ließ jedoch noch einen glockenförmigen Verlauf der Dosiswirkungskurve erkennen; diese war insgesamt abgeflacht, ihr Maximum lag jedoch wie bei Versuchen ohne Glucagon-Infusion bei 3 µg/kg. Bei Anwendung einer Glucagon-Infusion von 1 mg/kg·h war Pentagastrin im Dosenbereich von o,1 - 30,o µg/kg nicht mehr wirksam.

5. Der Pentagastrineffekt an isolierten Streifenpräparaten war bei einer gleichzeitigen Badkonzentration von Glucagon von 10^{-8} g/ml abgeschwächt. Die Dosiswirkungskurve verlief insgesamt abgeflacht. Bei Anwendung einer höheren Badkonzentration an Glucagon von 10^{-5} g/ml war Pentagastrin nicht mehr wirksam.

6. Intravenöse Einzelinjektionen von Atropin führten bei Dosen von 1 bzw. 10 mg/kg zu einer raschen und fast vollständigen Drucksenkung im UOS, die mehrere Stunden andauerte.

7. Die Wirkung intravenöser Pentagastrin-Einzelinjektionen war an narkotisierten Hunden nach Vorbehandlung mit 1 mg/kg Atropin i.v. nahezu unverändert bzw. gering erhöht. Dem-

gegenüber war Pentagastrin am UOS nach Vorbehandlung der Tiere mit 10 mg/kg in einem Dosisbereich von o,1 - 30,o µg/kg bei angedeutet erhaltenem glockenförmigen Verlauf der Dosiswirkungskurve nur noch gering wirksam.

Tab. 1: Die Wirkung von i. v. Pentagastrin-Einzelinjektionen verschiedener Dosierungen auf den Druck im UOS von Hunden. Nach 2-maliger Messung der Ausgangswerte wurde zur Kontrolle jeweils 5 ml physiologische NaCl i. v. injiziert. Nach abermaliger Messung von 4 Basalwerten (insgesamt 6 Vorwerte) wurde die Substanz appliziert. **Meßintervall 1 min**

Dosis [µg/kg]		Druck im UOS [mmHg] Vorwerte 1	2	3	4	5	6	Meßwerte 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
0,03	x̄	21,00	20,91	21,00	20,18	21,18	21,82	23,18	24,00	24,18	24,36	25,27	21,91	23,00	22,00	22,18	26,55	20,7
	SD	3,43	3,30	4,04	3,20	3,15	3,39	2,45	2,81	3,61	3,91	5,13	3,27	3,47	3,68	3,55	5,49	4,8
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	4
0,1	x̄	21,50	21,00	21,42	19,92	19,58	19,75	23,75	26,25	23,17	20,83	15,29	16,14	15,71	16,86	17,86	16,33	
	SD	3,69	3,36	3,87	3,21	3,38	3,23	3,14	3,24	3,67	3,99	4,22	3,20	3,77	3,48	3,92	3,96	–
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	7	7	7	7	7	6	
0,3	x̄	23,00	21,36	22,09	20,27	20,00	19,73	33,82	37,09	33,18	29,82	21,17	19,33	17,00	15,17	16,67	15,00	
	SD	2,89	3,19	3,21	2,99	2,49	2,47	6,70	6,25	5,60	6,74	5,07	4,33	4,55	5,18	4,10	4,52	
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	6	6	6	6	6	5	
1,0	x̄	32,95	33,43	31,67	30,05	30,52	29,95	51,48	56,67	46,00	40,70	42,78	38,67	37,00	38,00	31,00	30,43	28,8
	SD	3,23	3,41	3,07	3,20	3,43	3,24	4,95	4,55	3,63	3,37	6,83	6,12	6,15	7,06	7,31	7,18	8,3
	n	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	9	9	8	8	8	7	6
2,0	x̄	18,64	17,55	18,00	18,18	17,64	17,45	53,91	55,09	51,82	42,73	32,55	23,73	18,55	15,55	13,73	13,09	10,3
	SD	3,30	3,43	3,55	3,57	3,53	3,44	8,13	8,31	6,08	5,85	3,53	2,59	1,88	1,67	1,89	1,91	2,0
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	8
3,0	x̄	24,91	23,93	23,98	23,88	23,33	22,70	52,81	52,67	48,47	40,74	35,39	28,43	23,71	18,93	16,44	13,80	16,4
	SD	2,68	2,64	2,74	2,75	2,69	2,65	2,96	2,91	3,36	3,56	4,18	3,60	3,15	2,63	2,35	2,02	2,4
	n	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	28	28	28	27	27	25	21
10,0	x̄	22,93	22,64	22,36	21,50	21,07	21,50	49,71	49,71	42,77	34,69	28,50	23,67					
	SD	4,16	4,09	3,79	3,73	3,64	3,32	4,95	4,97	4,29	4,59	3,43	3,18	–	–	–	–	–
	n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	4	3					
30,0	x̄	24,70	24,00	22,90	22,60	22,30	22,20	48,70	44,60	32,70	25,20	12,57	10,00	9,17	7,67	8,83	9,17	10,4
	SD	4,85	5,14	4,85	4,58	4,25	4,11	5,53	5,75	6,50	6,22	3,66	2,79	2,20	1,12	0,60	0,48	1,4
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	7	6	6	6	6	6	5
100,0	x̄	19,60	19,70	18,00	18,00	18,00	18,90	32,20	33,20	20,50	17,80	11,90	11,00	11,30	12,10	13,80	15,50	17,5
	SD	3,25	3,52	3,63	3,43	3,32	3,45	7,32	6,86	4,30	3,70	2,58	2,84	3,71	4,20	4,89	5,49	5,3
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9

Tab. 2 : Änderung der Drucke im UOS von Hunden nach i. v. Injektion verschiedener Dosen von Pentagastrin. Zur Erfassung der Druckänderungen wurden für jede Dosis die Mittelwerte der Ausgangsmessungen von denjenigen nach Pentagastringabe abgezogen.

Druck im UOS [mmg Hg]

Dosis [µg/kg]		Differenz: Meßwerte - mittlere Vorwerte										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
o,o3	x̄	2,17	2,98	3,17	3,35	4,26	o,89	1,98	o,98	1,17	5,53	-o,46
	SD	2,10	3,19	3,82	3,o9	4,91	2,94	1,96	2,47	2,42	4,41	3,83
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	4
o,1	x̄	3,22	5,72	2,64	o,31	-2,31	-1,45	-1,88	-o,74	o,26	o,78	
	SD	2,38	2,41	2,28	2,oo	2,28	1,92	1,60	o,78	1,34	1,94	./.
	n	12	12	12	12	7	7	7	7	7	6	
o,3	x	12,74	16,o2	12,11	8,74	-2,33	-4,17	-6,50	-8,33	-6,83	-11,10	
	SD	6,10	5,49	4,67	5,59	1,81	1,98	2,o2	3,64	2,95	3,61	./.
	n	11	11	11	11	6	6	6	6	6	5	
1,o	x	20,o5	25,24	13,96	8,66	7,41	3,30	1,73	2,73	-4,27	-1,60	-3,19
	SD	4,58	4,50	3,45	3,o2	5,13	3,78	3,18	3,19	3,88	2,81	3,74
	n	21	21	20	20	9	9	8	8	8	7	6
2,o	x̄	36,oo	37,18	33,91	24,82	14,64	5,82	o,64	-2,36	-4,18	-4,82	-6,10
	SD	6,62	7,73	5,94	6,57	4,69	4,36	3,97	3,57	3,10	2,88	3,45
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	8
3,o	x̄	29,o3	28,89	24,68	16,96	15,43	8,46	3,75	-o,59	-3,o7	-3,47	-2,o8
	SD	3,78	3,43	3,64	3,45	3,69	3,o5	2,45	1,97	1,76	1,98	2,35
	n	43	43	43	43	28	28	28	27	27	25	21
10,o	x̄	27,71	27,71	19,44	11,36	-4,29	-11,94	-4,67	-6,67	-7,67	-6,67	-9,67
	SD	4,43	5,31	4,78	4,44	6,74	9,11	-	-	-	-	-
	n	14	14	13	13	4	3	1	1	1	1	1
30,o	x̄	25,58	21,48	9,58	2,o8	-2,10	-3,83	-4,67	-6,17	-5,oo	-4,67	-4,50
	SD	5,31	5,52	5,51	5,30	2,83	1,98	1,70	1,26	1,77	1,86	2,74
	n	10	10	10	10	7	6	6	6	6	6	6
100,o	x̄	13,50	14,50	1,80	-o,9	-6,80	-7,70	-7,40	-6,60	-4,90	-3,20	-2,61
	SD	4,69	4,77	3,15	3,21	2,83	2,49	2,77	2,81	3,10	3,41	3,15
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9

Tab. 3: Die Wirkung i. v. Glucagon-Einzelinjektionen auf den Druck im UOS von Hunden. Nach zweimaliger Bestimmung der Ausgangswerte erhielten die Tiere jeweils 5 ml physiologische NaCl i. v. und nach nochmaliger vierfacher Bestimmung der Basalwerte wurde jeweils Glucagon verabreicht. **Meßintervall 1 min**

Druck im UOS [mm Hg]

Dosis [µg/kg]		Vorwerte 1	2	3	4	5	6	Meßwerte 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
,o	x̄	27,50	26,50	24,60	22,30	23,20	24,40	20,80	18,40	16,60	15,90	18,60	19,30	17,60	19,20	16,90	20,oo	24,30
	SD	5,84	5,20	4,60	4,83	5,91	5,76	4,77	4,26	3,61	3,37	2,96	3,46	3,o9	3,o4	3,10	3,21	5,33
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
3	x̄	32,20	33,10	33,70	33,60	30,60	31,60	22,60	20,10	20,70	23,oo	18,40	20,90	15,90	16,90	16,80	17,40	18,50
	SD	6,43	6,97	7,70	9,18	7,88	6,61	5,10	6,21	6,55	8,20	4,52	6,65	3,62	3,o1	3,61	4,94	5,79
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
0	x̄	37,90	35,70	32,80	35,30	33,80	38,80	21,30	9,70	8,10	7,70	7,10	7,10	9,80	9,10	10,20	11,60	12,40
	SD	8,78	7,74	8,o5	9,69	8,17	8,78	5,14	1,63	o,99	1,16	1,43	2,32	2,61	2,o7	2,27	2,56	2,53
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
0	x̄	46,oo	43,43	45,14	43,57	42,29	42,71	13,43	3,43	3,43	2,86	3,71	5,29	5,57	6,57	7,43	8,57	9,29
	SD	10,68	9,78	11,o4	11,o6	9,40	10,46	4,59	1,67	o,95	1,14	1,92	1,86	2,16	2,o5	1,77	1,93	2,o3
	x	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
0	x̄	26,93	26,14	27,43	26,86	27,93	24,29	2,93	1,14	1,29	1,71	1,21	1,43	1,29	1,42	1,92	3,50	3,63
	SD	2,62	2,91	3,10	2,79	3,o7	2,80	1,o3	o,58	o,61	o,78	o,63	o,64	o,60	o,72	o,80	1,14	1,46
	n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	12	12	12	8

Tab. 4: Änderung des Druckes im UOS von Hunden nach i.v. Glucagon-Einzelinjektionen. Zur Erfassung der Druckänderungen wurden für jede Dosis die Werte nach Glucagon-Gabe von den Mittelwerten der Ausgangsmessungen abgezogen.

Druck im UOS mm Hg

Differenz: Meßwerte - mittlere Vorwerte

Dosis [µg/kg]		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1,o	$\bar{x}$	3,9	6,30	8,10	8,80	6,10	5,40	7,10	5,50	7,80	4,70	o,40
	SD	o,98	2,11	2,75	2,20	2,97	2,37	2,63	2,64	2,92	3,14	3,79
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
3,o	$\bar{x}$	9,87	12,37	11,77	9,47	14,o7	11,57	16,57	15,57	15,67	15,o7	13,97
	SD	3,o1	1,67	1,36	1,53	4,32	2,18	5,39	5,38	4,98	4,15	4,o4
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
10,o	$\bar{x}$	14,42	26,o2	27,62	28,o2	28,62	28,62	25,92	26,62	25,52	24,12	23,32
	SD	4,85	7,34	8,29	8,10	8,44	8,83	8,73	8,82	8,66	9,o3	8,95
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
30,o	$\bar{x}$	30,43	40,43	40,43	41,oo	40,14	38,57	38,29	37,29	36,43	35,29	34,57
	SD	9,o2	10,70	10,83	10,52	11,o7	10,82	11,21	10,91	10,78	11,12	10,96
	n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
100,o	$\bar{x}$	23,67	25,45	25,31	24,88	25,38	25,17	25,31	25,19	24,69	23,11	26,46
	SD	3,32	2,94	2,92	2,93	2,87	2,94	2,87	3,22	3,17	2,97	3,78
	n	14	14	14	14	14	14	14	12	12	12	8

Tab. 5: Die Wirkung i.v.-Einzelinjektionen von Glucagon auf den Druck im UOS in % der jeweiligen Ausgangswerte für die Zeit 1 - 5 min nach Substanzgabe.
(Ausgangsdaten in Tab. 3)

Dosis [µg/kg]		% Drucksenkung im UOS gegenüber Ausgangswerten zu verschiedenen Zeiten [min]				
		1	2	3	4	5
1	x	82,7	76,2	72,o	65,5	82,5
	SD	15,2	24,2	26,5	13,9	27,1
	SE	4,8	7,7	8,4	4,9	8,6
	n	10	10	10	10	10
3	x	68,3	54,o	57,1	61,2	58,5
	SD	26,9	24,8	19,1	23,6	39,5
	SE	8,5	7,8	6,1	7,5	12,5
	n	10	10	10	10	10
10	x	59,5	32,3	30,3	28,6	28,9
	SD	26,7	17,4	20,7	19,5	29,5
	SE	8,4	5,5	6,6	6,2	9,3
	n	10	10	10	10	10
30	x	29,9	11,o	11,8	8,7	13,3
	SD	22,4	14,5	9,3	8,o	21,2
	SE	8,5	5,5	3,5	3,1	8,o
	n	7	7	7	7	7
100	x	15,o	6,o	6,2	7,7	5,4
	SD	24,6	12,8	11,o	12,2	11,o
	SE	6,6	3,4	2,9	3,3	2,9
	n	14	14	14	14	14

Tab. 6: Die Wirkung von i.v. Glucagon-Dauerinfusionen (o,5 bzw. 1,o mg/kg·h) auf den Druck im UOS von Hunden. Nach zweimaliger Messung der Ausgangswerte wurde zur Kontrolle eine Infusion mit physiologischer NaCl begonnen. Nach abermaliger Messung von 4 Basalwerten (insgesamt 6 Vorwerte) wurde auf die Glucagon-Infusions übergegangen. Beide Glucagon-Infusionen führen zu einem raschen und starken Druckabfall im UOS. Meßintervall 1 min

Infusions-Dosis [mg/kg·h]		Druck im UOS [mm Hg] Vorwerte 1	2	3	4	5	6	Messwerte 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
o,5	x̄	20,3	19,7	18,7	19,7	19,7	18,7	7,7	4,7	4,o	3,7	3,3	3,o	3,3	3,3	3,o	3,o	3,o
	SD	10,5	10,5	11,o	9,2	10,2	10,7	7,9	4,1	3,5	2,9	2,4	2,8	2,7	2,7	3,o	3,o	3,o
	SE	4,3	4,3	4,5	3,7	4,2	4,4	3,2	1,7	1,4	1,2	1,o	1,1	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1,o	x̄	46,8	43,o	43,5	47,o	46,5	44,5	13,o	9,5	6,o	3,5	4,o	1,5	o,5	1,o	2,5	1,5	o,5
	SD	6,5	3,5	11,5	13,1	13,9	10,o	5,3	5,o	2,8	1,o	2,3	1,o	1,o	1,2	1,o	1,o	1,o
	SE	3,3	1,7	5,7	6,6	7,o	5,o	2,7	2,5	1,4	o,5	1,2	o,5	o,5	o,6	o,5	o,5	o,5
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Tab. 7: Die Wirkung von i.v. Pentagastrin-Einzelinjektionen während einer Glucagon-Dauerinfusion (0,5 mg/kg·h) auf den Druck im UOS von Hunden. Nach zweimaliger Messung der Ausgangswerte wurde zur Kontrolle jeweils 5 ml physiologische NaCl i.v. injiziert. Nach abermaliger Messung von 4 Basalwerten (insgesamt 6 Vorwerte) wurde die Substanz appliziert. **Meßintervall 1 min**

Druck im UOS [mm Hg]

Dosis [µg/kg]		Vorwerte 1	2	3	4	5	6	Meßwerte 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
0,1	x̄	3,3	3,0	3,0	2,3	2,7	2,7	4,7	3,0	4,7	2,7	3,0	2,7	2,0	2,7	2,7	3,0	3,0
	SD	2,1	1,7	2,1	1,5	1,6	1,6	2,4	2,8	2,7	2,1	1,7	2,4	1,8	2,4	2,4	2,5	1,7
	SE	0,8	0,7	0,9	0,6	0,7	0,7	1,0	1,1	1,1	0,8	0,7	1,0	0,7	1,0	1,0	1,0	0,7
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
0,3	x̄	3,0	2,7	1,7	2,3	2,7	3,7	9,3	8,3	5,7	6,0	5,0	4,0	3,3	4,0	3,0	3,0	4,3
	SD	1,7	2,4	2,0	2,0	2,1	2,0	2,3	4,3	2,0	2,2	1,7	2,3	2,1	2,2	1,7	2,5	1,5
	SE	0,7	1,0	0,8	0,8	0,8	0,8	1,1	1,7	0,8	0,9	0,7	1,0	0,8	0,9	0,7	1,0	0,6
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1,0	x̄	4,0	3,7	4,0	3,7	2,7	3,3	12,3	11,0	8,7	7,7	8,3	7,7	6,0	4,3	3,3	2,7	2,7
	SD	2,2	2,0	2,2	2,3	2,1	2,1	7,6	8,5	7,5	6,6	5,7	5,3	3,8	3,2	2,4	2,4	2,1
	SE	0,9	0,8	0,9	1,0	0,8	0,8	3,1	3,5	3,0	2,7	2,3	2,2	1,6	1,3	1,0	1,0	0,8
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
3,0	x̄	2,3	2,3	3,0	2,0	3,7	3,3	13,3	11,3	8,0	8,0	7,0	7,0	3,3	3,0	2,3	2,0	2,7
	SD	2,3	2,3	2,1	1,8	2,0	2,1	7,8	8,2	7,5	7,4	4,9	5,2	3,3	2,1	2,0	1,8	2,1
	SE	1,0	1,0	0,9	0,7	0,8	0,8	3,8	3,3	3,1	3,0	2,0	2,1	1,3	0,9	0,8	0,7	0,8
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
10,0	x̄	3,3	3,7	2,7	3,0	3,7	2,7	7,0	6,3	4,3	4,0	3,7	2,0	1,3	1,3	2,0	1,7	2,3
	SD	2,1	2,0	2,1	1,7	2,3	2,1	3,7	2,9	2,3	2,5	2,0	1,8	1,0	1,6	1,8	1,5	1,5
	SE	0,8	0,8	0,8	0,7	1,0	0,8	1,5	1,2	1,0	1,0	0,8	0,7	0,4	0,7	0,7	0,6	0,6
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
30,0	x̄	1,8	1,3	3,0	2,7	2,3	1,0	2,7	2,3	1,0	1,3	1,7	1,0	1,7	2,3	1,7	1,7	2,0
	SD	1,5	1,6	1,7	1,6	1,5	1,1	3,0	2,3	1,1	1,6	1,5	1,7	2,3	3,2	3,2	3,2	3,1
	SE	0,6	0,7	0,7	0,7	0,6	0,5	1,2	1,0	0,5	0,7	0,6	0,7	1,0	1,3	1,3	1,3	1,3
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Tab. 8: Änderungen des Druckes im UOS durch i.v. Pentagastrin-Einzelinjektionen während einer Glucagon-Dauerinfusion (o,5 mg/kg·h). Die Werte der durch Pentagastrin bedingten Druckänderungen wurden durch Abzug der mittleren Vorwerte von denjenigen nach Pentagastringabe für jede Dosis gewonnen.

Dosis [µg/kg]		Druck im UOS [mm Hg] Differenz: Messwerte - mittlere Vorwerte										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
o,1	x	1,8	2,2	1,8	-o,2	o,2	-o,2	-o,8	-o,2	-o,2	o,2	o,2
	SD	1,4	1,7	1,2	1,9	1,2	2,1	2,o	2,5	2,5	2,5	2,1
	SE	o,6	o,7	o,5	o,8	o,5	o,8	o,8	1,o	1,o	1,o	o,9
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
o,3	x	6,7	5,7	3,o	3,3	2,3	1,3	o,7	1,3	o,3	o,3	1,7
	SD	2,7	3,3	1,7	2,2	1,9	1,2	o,8	1,6	o,7	1,3	1,9
	SE	1,1	1,4	o,7	o,9	o,8	o,5	o,3	o,6	o,3	o,5	o,8
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1,o	x	8,8	7,4	5,1	4,1	4,8	4,1	2,4	o,8	-o,2	-o,9	-o,9
	SD	6,9	7,7	6,8	6,o	5,8	5,2	3,1	2,7	2,2	1,7	1,5
	SE	2,8	3,1	2,8	2,4	2,4	2,1	1,3	1,1	o,9	o,7	o,6
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
3,o	x	10,6	8,6	5,2	5,2	4,2	4,2	o,6	o,2	-o,4	-o,o	-o,1
	SD	6,6	7,2	6,5	6,6	4,6	5,o	2,8	1,2	1,o	o,5	1,4
	SE	2,7	2,9	2,7	2,7	1,9	2,o	1,1	o,5	o,4	o,2	o,6
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
10,o	x	3,8	3,2	1,2	o,8	o,5	-1,2	-1,8	-1,8	-1,2	-1,5	-o,8
	SD	2,8	2,3	3,3	3,4	2,7	2,6	2,o	1,8	2,1	1,7	2,3
	SE	1,1	o,9	1,4	1,4	1,1	1,1	o,8	o,7	o,9	o,7	1,o
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
30,o	x	o,7	o,3	-1,o	-o,7	-o,3	-1,o	-o,3	o,3	-o,3	-o,3	o,o
	SD	2,3	1,4	o,7	o,8	o,8	1,1	1,6	2,5	2,4	2,5	2,2
	SE	1,o	o,6	o,3	o,3	o,3	o,5	o,7	1,o	1,o	1,o	o,9
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Tab. 9: Die Wirkung von i.v. Pentagastrin-Einzelinjektionen während einer Glucagon-Dauerinfusion (1,o mg/kg·h) auf den Druck im UOS von Hunden. Nach zweimaliger Messung der Ausgangswerte wurde zur Kontrolle jeweils 5 ml physiologische NaCl i.v. injiziert. Nach abermaliger Messung von 4 Basalwerten (insgesamt 6 Vorwerte) wurde die Substanz appliziert. **Meßintervall 1 min**

Dosis [µg/kg]		Druck im UOS [mm Hg] Vorwerte 1	2	3	4	5	6	Meßwerte 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
o,1	x	1,5	1,5	3,o	2,5	1,o	2,5	2,5	2,5	3,o	2,5	1,5	1,o	1,5	1,5	1,5	2,5	2,o
	SD	1,o	1,o	1,2	1,o	1,2	1,o	1,o	1,o	1,2	1,o	1,o	1,2	1,o	1,o	1,o	1,o	1,o
	SE	o,5	o,5	o,6	o,5	o,6	o,5	o,5	o,5	o,6	o,5	o,5	o,6	o,5	o,5	o,5	o,5	o,o
	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
o,3	x	2,5	3,o	2,o	3,o	3,o	3,o	4,o	3,5	3,5	4,o	4,5	4,5	4,5	4,o	2,o	4,o	2,5
	SD	1,o	1,2	o,o	1,2	1,2	1,2	1,6	1,o	1,o	1,6	3,o	2,5	1,o	1,6	1,6	1,6	1,o
	SE	o,5	o,6	o,o	o,6	o,6	o,6	o,8	o,5	o,5	o,8	1,5	1,3	o,5	o,8	o,8	o,8	o,5
	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
1,o	x	3,5	3,5	3,o	3,o	4,o	2,5	4,o	3,5	3,5	4,o	3,o	4,o	3,5	3,o	3,o	3,o	3,5
	SD	1,o	2,5	1,2	2,o	1,6	1,o	1,6	1,o	1,o	o,o	1,2	o,o	1,9	2,6	2,o	1,2	1,o
	SE	3,5	1,3	o,6	1,o	o,8	o,5	o,8	o,5	o,5	o,o	o,6	o,o	1,o	1,3	1,o	o,6	o,5
	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
3,o	x	2,5	4,o	2,o	4,o	3,o	3,o	4,5	3,5	2,o	2,5	3,o	4,o	3,o	3,o	2,5	2,5	2,o
	SD	1,o	1,6	1,6	1,6	2,6	1,2	2,5	1,9	1,6	1,9	1,2	1,6	2,o	2,6	2,5	1,o	1,6
	SE	o,5	o,8	o,8	o,8	1,3	o,6	1,3	1,o	o,8	1,o	o,6	o,8	1,o	1,3	1,3	o,5	o,8
	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
10,o	x	4,5	4,o	3,5	3,5	3,5	2,5	2,5	3,o	2,5	3,o	1,5	2,o	2,5	2,5	2,o	1,5	1,5
	SD	1,o	o,o	1,9	2,5	1,o	1,9	1,9	1,2	1,o	1,2	1,o	1,6	1,9	1,9	1,6	1,o	1,o
	SE	o,5	o,o	1,o	1,3	o,5	1,o	1,o	o,6	o,5	o,6	o,5	o,8	1,o	1,o	o,8	o,5	o,5
	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
30,o	x	2,o	1,5	2,o	2,5	2,5	2,o	2,5	2,5	3,o	2,5	1,5	2,5	2,5	1,5	2,o	2,o	1,5
	SD	1,6	1,9	1,6	2,5	1,9	1,6	2,5	1,9	1,2	2,5	1,9	1,9	1,o	1,9	1,6	o,o	1,o
	SE	o,8	1,o	o,8	1,3	1,o	o,8	1,3	1,o	o,6	1,3	1,o	1,o	o,5	1,o	o,8	o,o	o,5
	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Tab. 10: Änderungen des Druckes im UOS durch i.v. Pentagastrin-Einzelinjektionen während einer Glucagon-Dauerinfusion (1,o mg/kg·h). Die Werte der durch Pentagastrin bedingten Druckänderungen wurden durch Abzug der mittleren Vorwerte von denjenigen nach Pentagastringabe für jede Dosis gewonnen.

Druck im UOS [mm Hg]

Dosis [µg/kg]		Differenz: Meßwerte - mittlere Vorwerte										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
o,1	x	o,5	o,5	1,o	o,5	-o,5	-1,o	-o,5	-o,5	-o,5	o,5	o,o
	SD	o,8	o,8	1,2	1,3	o,8	1,5	1,3	o,8	1,3	o,8	o,4
	SE	o,4	o,4	o,6	o,6	o,4	o,8	o,6	4,2	o,6	o,4	o,2
	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
o,3	x	1,3	o,8	o,8	1,3	1,8	1,8	1,8	1,3	-o,8	1,3	-o,3
	SD	1,5	1,2	1,2	1,5	2,7	2,5	1,1	1,5	1,4	1,5	o,9
	SE	o,8	o,6	o,6	o,8	1,4	1,2	o,6	o,8	o,7	o,8	o,4
	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
1,o	x	o,8	o,3	o,3	o,8	-o,3	o,8	o,3	-o,3	-o,3	-o,3	o,3
	SD	o,3	1,6	1,7	1,4	o,9	1,4	1,7	2,4	1,1	1,7	1,7
	SE	o,2	o,8	o,9	o,7	o,4	o,8	o,9	1,2	o,6	o,9	o,9
	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
3,o	x	1,4	o,4	-1,1	-o,6	-o,1	o,9	-o,1	-o,1	-o,6	-o,6	-1,1
	SD	1,1	1,7	o,3	2,3	o,9	2,8	1,1	2,6	1,1	o,9	o,3
	SE	o,6	o,8	o,2	1,1	o,4	1,4	o,6	1,3	o,6	o,4	o,2
	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
10,o	x	-1,1	-o,6	-1,1	-o,6	-2,1	-1,6	-1,1	-1,1	-1,6	-2,1	-2,1
	SD	o,9	o,8	1,5	o,8	o,4	1,1	1,1	1,1	1,1	o,4	o,4
	SE	o,5	o,4	o,7	o,4	o,2	o,6	o,6	o,6	o,6	o,3	o,2
	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
30,o	x	o,4	o,4	o,9	o,4	-o,6	o,4	o,4	-o,6	-o,1	-o,1	-o,6
	SD	1,o	1,2	1,o	1,4	1,o	2,o	o,7	1,1	1,1	1,6	1,6
	SE	o,5	o,6	o,5	o,7	o,6	1,o	o,4	o,6	o,6	o,8	o,8
	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Tab. 11: Die Wirkung i.v. Atropin-Einzelinjektionen auf den Druck im UOS von Hunden ($\bar{x} \pm SD$). Nach Gabe beider Substanzdosen nimmt der Druck im UOS rasch und stark ab. Nach zweimaliger Messung der Ausgangswerte wurde zur Kontrolle jeweils 5 ml physiologische NaCl i.v. injiziert. Nach abermaliger Messung von 4 Basalwerten (insgesamt 6 Vorwerte) wurde die Substanz appliziert. Beide Substanzdosen führen zu einer raschen und starken Abnahme des Druckes im UOS. **Meßintervall 1 min**

Dosis [mg/kg]		Druck im UOS [mm Hg]																
		Vorwerte						Messwerte										
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1,0	$\bar{x}$	15,0	14,9	14,7	15,2	14,4	15,3	2,4	2,2	2,4	2,0	2,0	2,7	2,0	1,8	2,0	2,0	2,4
	SD	17,5	15,9	15,8	16,7	15,4	17,2	3,8	4,2	5,9	4,6	4,6	5,8	3,9	3,3	3,3	2,7	3,4
	n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
10,0	$\bar{x}$	31,7	32,7	32,7	32,7	32,7	33,0	2,7	1,0	0,3	0,3	0,3	0,7	1,3	0,7	0,3	1,0	0,7
	SD	8,1	7,8	9,2	8,9	7,9	7,2	2,1	1,1	0,8	0,8	0,8	1,0	1,0	1,0	0,8	1,1	1,0
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Tab. 12: Die Wirkung von i.v. Pentagastrin-Einzelinjektionen auf den Druck im UOS von Hunden nach Vorbehandlung mit 1,o mg/kg Atropin i.v. ($\bar{x} \pm SD$). Die Pentagastrinwirkung entspricht unter diesen Bedingungen hinsichtlich Wirkungsstärke und Verlauf weitgehend derjenigen ohne Vorbehandlung (vgl. Tab. 1). **Meßintervall 1 min**

Druck im UOS [mm Hg]

Dosis [mg/kg]		Vorwerte 1	2	3	4	5	6	Meßwerte 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
o,1	$\bar{x}$	4,2	4,o	4,2	3,4	3,4	4,o	10,2	13,4	10,8	7,8	6,4	5,2	4,8	4,6	4,6	4,2	4,o
	SD	3,7	4,5	4,5	4,3	3,9	4,6	8,5	8,5	7,5	5,o	4,7	4,o	4,6	4,3	4,3	4,7	4,7
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
o,3	$\bar{x}$	5,o	4,6	3,8	4,4	4,o	4,o	21,7	27,6	20,8	16,8	13,o	9,8	6,o	5,6	4,o	4,6	4,4
	SD	3,7	3,5	2,4	3,2	3,3	3,4	15,6	16,6	11,5	8,4	7,1	5,9	3,9	5,3	4,7	6,5	6,o
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
1,o	$\bar{x}$	4,2	4,o	4,o	3,3	4,2	3,8	33,7	36,7	25,8	18,9	11,6	7,8	6,4	6,2	6,o	4,4	4,5
	SD	3,9	4,1	4,7	3,6	4,2	3,5	23,6	19,5	11,9	7,8	4,7	3,4	3,1	3,7	4,4	3,6	4,1
	n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
3,o	$\bar{x}$	10,4	9,8	9,o	9,8	8,4	8,8	42,6	43,6	29,6	20,4	14,o	11,o	7,9	8,5	7,6	7,2	7,8
	SD	10,6	10,4	9,4	9,5	8,5	9,3	20,4	25,4	14,6	9,1	6,3	6,4	4,8	7,6	8,5	5,9	7,2
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
10,o	$\bar{x}$	8,o	8,o	8,2	8,6	8,2	7,6	42,8	37,8	21,4	11,4	7,8	7,4	6,8	6,2	7,8	7,4	7,4
	SD	9,6	10,2	8,7	8,5	8,1	7,5	20,1	18,4	10,8	5,7	5,3	8,2	6,3	6,2	7,2	8,o	8,6
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
30,o	$\bar{x}$	9,o	9,3	8,3	8,3	8,3	7,8	47,4	28,8	11,5	7,3	7,3	6,8	7,3	7,5	8,8	9,3	9,8
	SD	11,5	11,4	10,3	10,3	10,8	9,8	23,1	11,4	8,1	6,8	8,3	8,8	10,o	9,3	10,2	10,7	10,4
	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

Tab. 13: Änderungen des Druckes im UOS durch i.v. Pentagastrin-Einzelinjektionen nach Vorbehandlung mit 1 mg/kg Atropin i.v. ($\bar{x}$ ± SD). Zur Erfassung der Druckänderungen wurden für jede Pentagastrindosis die Mittelwerte der Ausgangswerte von den Meßwerten abgezogen.

Druck im UOS [mm Hg]

Dosis [mg/kg]		Differenz: Meßwerte - mittlere Vorwerte										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
0,1	$\bar{x}$	6,3	9,5	6,9	3,9	2,5	1,3	0,9	0,7	0,7	0,3	0,1
	SD	9,3	8,1	6,8	3,5	2,8	2,2	1,1	0,9	1,2	0,9	1,2
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
0,3	$\bar{x}$	17,4	23,3	16,5	12,5	8,7	5,5	1,7	1,3	-0,3	0,3	0,1
	SD	16,4	16,0	11,5	8,9	8,0	5,7	2,8	3,1	2,0	3,8	3,2
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
1,0	$\bar{x}$	29,7	32,7	21,9	15,0	7,6	3,9	2,5	2,3	2,1	0,5	0,7
	SD	25,4	19,6	12,4	7,5	5,3	4,8	3,7	3,2	4,2	3,4	3,7
	n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
3,0	$\bar{x}$	33,2	34,2	20,2	11,3	4,6	1,6	-1,5	-0,9	-1,8	-2,2	-1,6
	SD	23,4	27.3	18,4	12,5	6,3	4,3	5,2	5,3	6,2	4,9	4,5
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
10,0	$\bar{x}$	34,7	29,7	13,3	3,3	-0,3	-0,7	-1,3	-1,9	-0,3	-0,7	-0,7
	SD	21,5	20,6	12,8	7,1	5,7	6,3	4,8	6,7	7,8	8,3	9,8
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
30,0	$\bar{x}$	38,9	20,3	3,0	-1,2	-1,2	-1,7	-1,2	-1,0	0,3	0,8	1,3
	SD	17,3	7,4	10,2	6,8	4,1	4,7	4,0	4,4	2,9	2,6	2,6
	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

Tab. 14: Die Wirkung von i.v. Pentagastrin-Einzelinjektionen auf den Druck im UOS von Hunden nach Vorbehandlung mit 10,o mg/kg Atropin i.v. ($\bar{x}$ ± SD). Die Pentagastrinwirkung ist unter diesen Bedingungen stark vermindert. **Meßintervall 1 min.**

Druck im UOS [mm Hg]

Dosis [mg/kg]		Vorwerte 1	2	3	4	5	6	Meßwerte 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
o,1	$\bar{x}$	1,o	1,3	o,7	o,7	1,3	o,7	o,7	o,3	1,3	1,o	1,o	1,7	o,3	o,7	o,7	o,3	o,3
	SD	1,1	1,o	1,o	1,6	1,o	1,6	1,o	o,8	2,4	1,1	1,7	1,5	o,8	1,o	1,o	o,8	o,8
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
o,3	$\bar{x}$	2,7	1,7	1,7	1,7	2,7	1,7	4,3	2,7	2,7	2,o	1,3	1,o	1,3	1,3	1,3	1,o	1,o
	SD	1,6	1,5	o,8	1,5	1,o	1,5	2,9	1,o	2,4	1,3	1,o	1,1	1,o	1,o	1,o	1,1	1,1
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1,o	$\bar{x}$	3,o	3,3	4,o	2,7	3,o	1,3	7,7	6,7	5,o	4,7	4,3	4,3	3,3	2,3	1,3	1,3	1,7
	SD	3,3	2,7	1,8	2,7	1,7	1,6	3,4	2,1	3,o	3,3	1,5	2,7	2,4	o,8	1,6	1,o	o,8
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
3,o	$\bar{x}$	2,7	3,o	2,7	2,3	3,o	3,3	9,o	6,7	5,3	3,o	2,o	2,7	1,7	1,3	o,3	1,7	1,7
	SD	1,o	1,7	2,4	2,o	1,7	1,6	3,7	1,6	3,3	2,5	1,8	1,6	1,5	1,o	o,8	1,5	1,5
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
10,o	$\bar{x}$	3,3	2,3	2,7	3,o	3,7	3,3	7.o	4,3	4,7	3,3	2,7	2,3	2,o	2,3	1,7	1,7	1,7
	SD	2,4	2,o	1,6	1,7	1,5	1,3	2,1	2,o	2,4	2,4	1,o	1,5	1,8	1,5	1,5	1,5	o,8
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
30,o	$\bar{x}$	3,o	3,o	3,3	2,7	2,7	2,7	6,7	4,7	2,7	3,o	1,7	3,7	3,o	3,o	2,3	1,7	2,o
	SD	2,1	1,1	2,4	2,1	1,o	2,7	3,7	1,6	2,3	1,7	1,5	1,5	2,5	1,1	1,5	2,o	1,8
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

. 15: Änderungen des Druckes im UOS durch i.v. Pentagastrin-Einzelinjektionen nach Vorbehandlung mit 10,o mg/kg Atropin i.v. ($\bar{x}$ ± SD). Zur Erfassung der Druckänderungen wurden für jede Pentagastrindosis die Mittelwerte der Ausgangswerte von den Meßwerten abgezogen. Die Pentagastrinwirkung ist unter diesen Bedingungen stark vermindert.

Druck im UOS [mm Hg]

Differenz: Meßwerte - mittlere Vorwerte

osis m/kg]		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
00,1	x	-0,3	-0,6	0,4	0,1	0,6	0,7	-0,6	-0,3	-0,3	-0,6	-0,6
	SD	1,3	1,0	2,5	1,3	1,8	1,3	1,0	0,9	1,2	0,9	0,9
	SE	0,5	0,4	1,0	0,5	0,7	0,5	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
0,3		2,3	0,7	0,7	0,0	-0,7	-1,0	-0,7	-0,7	-0,7	-1,0	-1,0
	SD	2,4	0,8	2,4	1,4	1,0	1,4	1,0	1,0	1,7	0,8	1,2
	SE	1,0	0,3	1,0	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,3	0,5
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1,0	x	4,8	3,8	2,1	1,8	1,4	1,4	0,4	-0,6	-1,6	-1,6	-1,2
	SD	3,0	0,7	2,2	2,9	1,7	1,8	1,3	2,0	2,3	1,9	2,1
	SE	1,2	0,3	0,9	1,2	0,7	0,7	0,5	0,8	1,0	0,8	0,9
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
3,0	x	6,2	3,8	2,5	0,2	-0,8	-0,2	-1,2	-1,5	-2,5	-1,2	-1,2
	SD	3,8	1,5	3,1	2,4	1,4	1,0	0,5	1,2	1,6	0,5	1,0
	SE	1,6	0,6	1,3	1,0	0,6	0,4	0,2	0,5	0,7	0,2	0,4
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
10,0	x	5,9	1,3	1,6	0,3	-0,4	-0,7	-1,1	-0,7	-1,4	-1,4	-1,4
	SD	1,2	1,5	1,9	1,6	0,9	1,6	1,7	2,4	2,1	1,5	2,0
	SE	0,5	0,6	0,8	0,7	0,4	0,6	0,7	1,0	0,9	0,6	0,8
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
30,0	x	3,8	1,8	-0,2	0,1	-1,2	0,8	0,1	0,1	-0,6	-1,2	-0,9
	SD	1,9	2,4	2,4	2,3	2,2	1,3	2,0	1,8	2,2	2,1	2,2
	SE	0,8	1,0	1,0	0,9	0,9	0,5	0,8	0,7	0,9	0,9	0,9
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

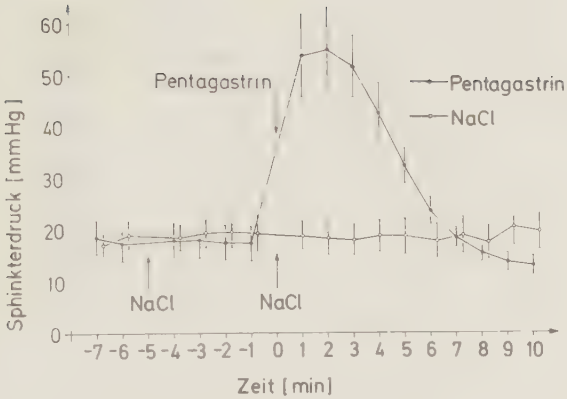


Abb. 1: Zeit-Wirkungskurven des Druckes im UOS von Hunden nach i.v.-Injektion von 5 ml physiologischer NaCl-Lösung (o;n = 9;$\bar{x}$ ± SD) bzw. nach 2 µg/kg Pentagastrin (●; n = 11, $\bar{x}$ ± SD). Während die alleinige NaCl-Injektion weder während der separaten Versuche (O) noch bei den jeweiligen Vortests einen Einfluß auf den Sphincterdruck zeigte, führt die Pentagastringabe zu einer rasch einsetzenden Drucksteigerung, die nach 7 min wieder abgeklungen war.

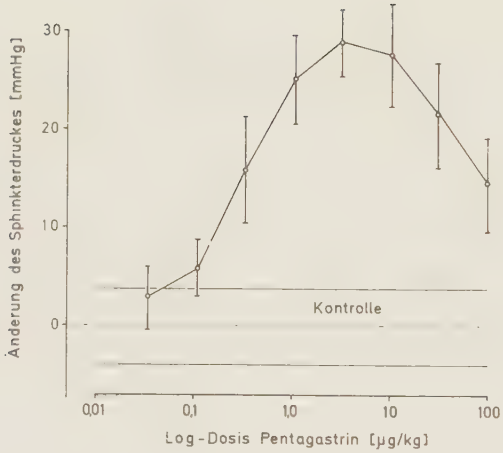


Abb. 2: Dosis-Wirkungskurve für Pentagastrin auf die Druckänderung im UOS von Hunden 2 min nach Substanzgabe ($\bar{x} \pm SD$, n vergl. Tab. 2). Die Dosis-Wirkungskurve zeigt einen glockenförmigen Verlauf; das Maximum liegt bei 3 µg/kg.

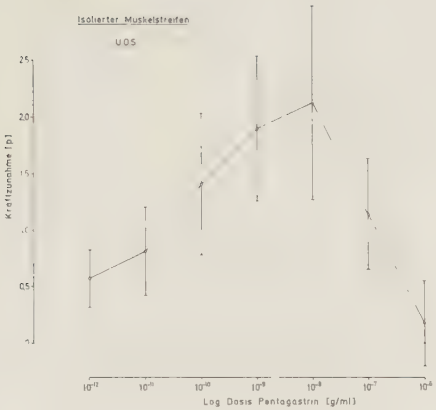


Abb. 3: Dosiswirkungskurve für Pentagastrin auf die Kraftzunahme isolierter Muskelstreifen aus dem zirkulären UOS des Hundes ($\bar{x} \pm SD$; n = 6). Die Kurve zeigt einen glockenförmigen Verlauf.

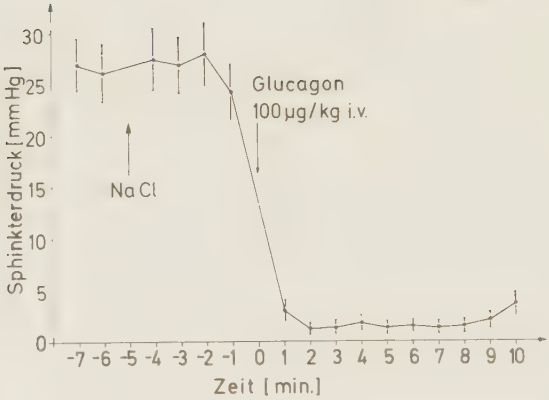


Abb. 4: Zeit-Wirkungsbeziehung einer i.v.-Einzelinjektion von Glucagon (100 µg/kg) auf den Druck im UOS von Hunden ($\bar{x} \pm SD$; n = 14). Glucagon hebt den Sphincterdruck praktisch vollständig auf.

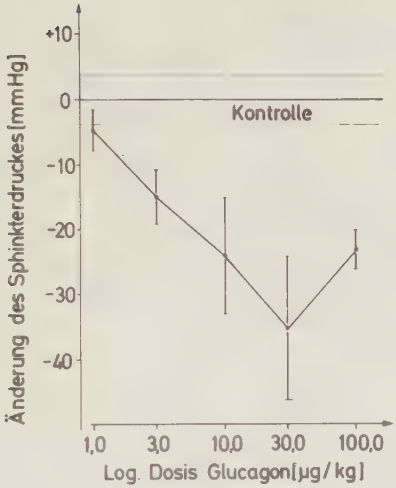


Abb. 5: Dosis-Wirkungskurve für Glucagon auf die Druckänderung im UOS von Hunden ($\bar{x} \pm SD$; n siehe Tab. 4) für den Zeitpunkt 8 min nach Substanzgabe. Die Kurve zeigt eine dosisabhängige Verminderung des Sphincterdruckes durch Glucagon. Die unterschiedliche Lage der Mittelwerte bei 30 und 100 µg/kg Glucagon ist durch die verschiedenen Ausgangswerte vorgetäuscht (s. Tab. 3 und Abb. 6).

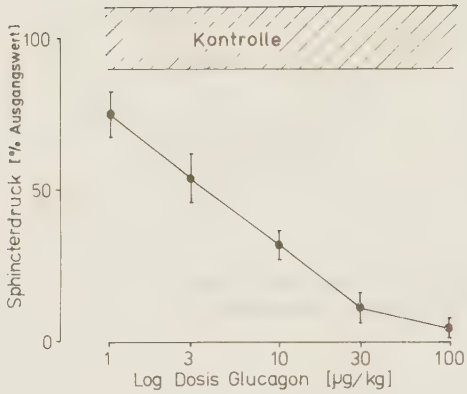
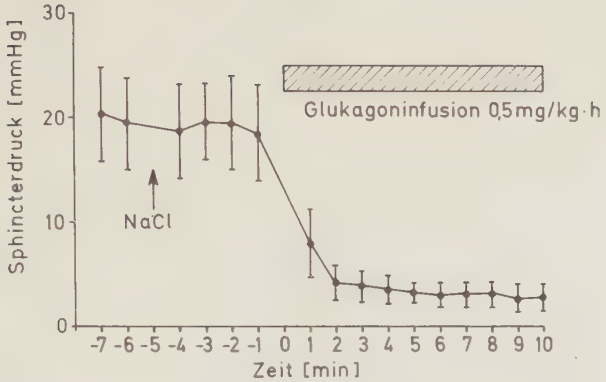


Abb. 6: Abnahme des Druckes im UOS von Hunden in % der Ausgangswerte nach i.v.-Einzelinjektionen verschiedener Glucagondosen ($\bar{x} \pm SD$, n siehe Tab. 3). Die Substanz führt mit steigenden Dosen (logarithmische Auftragung) zu einer praktisch linear zunehmenden Drucksenkung im UOS.

A



B

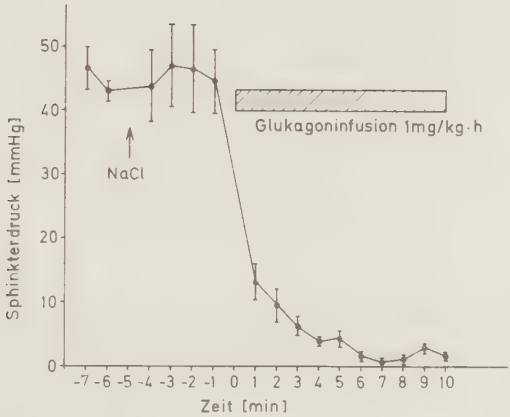


Abb. 7 A+ B: Maximaler Druck im UOS von Hunden vor und während Dauerinfusionen von o,5 mg/kg·h (Teil A) bzw. 1,o mg/kg·h (Teil B) Glucagon ($\bar{x} \pm SE$; n = 6). Beide Glucagoninfusionen führen rasch zu einem starken Druckabfall.

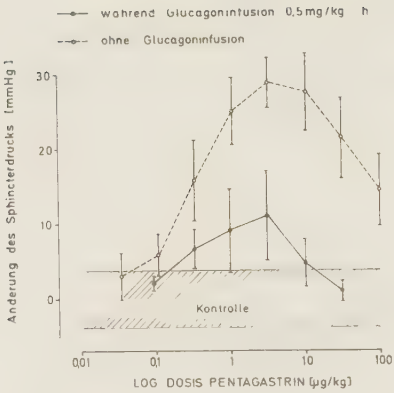


Abb. 8: Dosis-Wirkungskurve für i.v.-Pentagastrin-Einzelinjektionen während einer Glucagon-Dauerinfusion (o,5 mg/kg·h) auf den Druck im UOS von Hunden (untere Kurve, $\bar{x} \pm SD$, n vgl. Tab. 8). Der Vergleich mit der Dosiswirkungskurve für Pentagastrin ohne gleichzeitige Glucagongabe (obere Kurve) zeigt eine statistisch signifikante Abflachung der durch Pentagastrin bedingten Druckzunahme durch die gleichzeitige Glucagoninfusion.

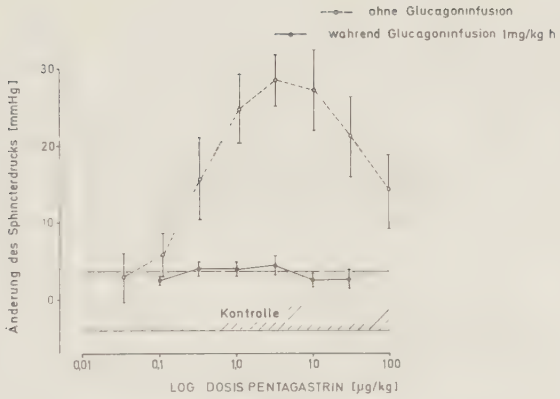


Abb. 9: Dosis-Wirkungskurve für i.v.-Pentagastrin-Einzelinjektionen während einer Glucagon-Dauerinfusion (1,o mg/kg·h) auf den Druck im UOS von Hunden (untere Kurve, $\bar{x} \pm SD$, n vgl. Tab. 8). Während dieser Glucagoninfusion hat Pentagastrin praktisch keine Wirkung auf den UOS mehr.

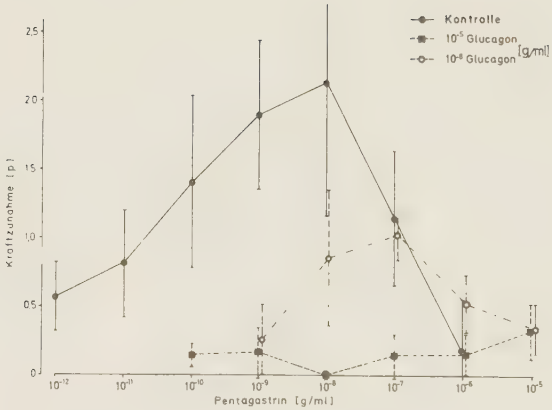


Abb. 10: Dosis-Wirkungskurven für Pentagastrin auf die Kraftzunahme [p] isolierter Muskelstreifen aus dem UOS von Hunden bei unterschiedlichen Badkonzentrationen von Glucagon (10^{-8} g/ml, mittlere Kurve; 10^{-5} g/ml, untere Kurve). Die oberste Kurve wurde ohne gleichzeitige Anwesenheit von Glucagon gewonnen (entspricht Abb. 3); Werte aller Kurven $\bar{x} \pm SD$, n = 6. Die Pentagastrinwirkung ist bei Badkonzentrationen an Glucagon von 10^{-8} g/ml deutlich vermindert und bei 10^{-5} g/ml praktisch aufgehoben.

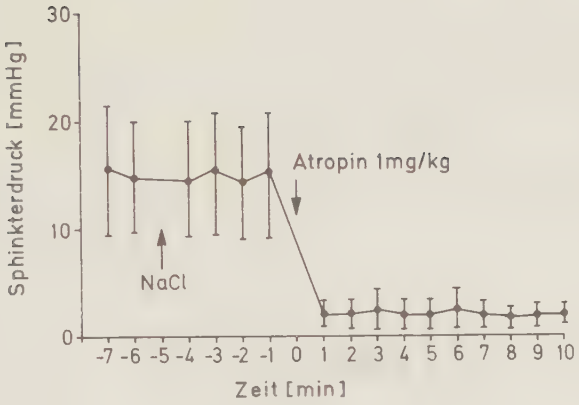


Abb. 11: Zeit-Wirkungsbeziehung einer i.v.-Einzelinjektion von Atropin (1 mg/kg) auf den Druck im UOS von Hunden ($\bar{x} \pm SD$; n = 9). Atropin hebt in dieser Dosis den Sphincterdruck nahezu auf.

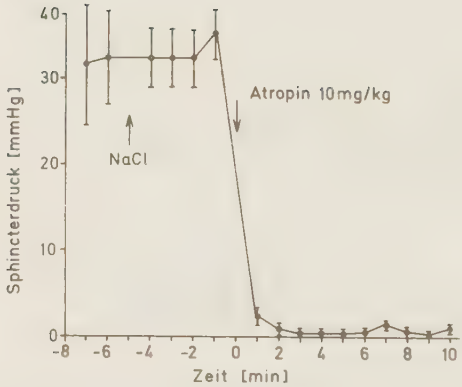


Abb. 12: Zeit-Wirkungsbeziehung einer i.v.-Einzelinjektion von Atropin (10 mg/kg) auf den Druck im UOS von Hunden ($\bar{x} \pm SD$; n = 6). Atropin hebt in dieser Dosis den Sphincterdruck nahezu auf.

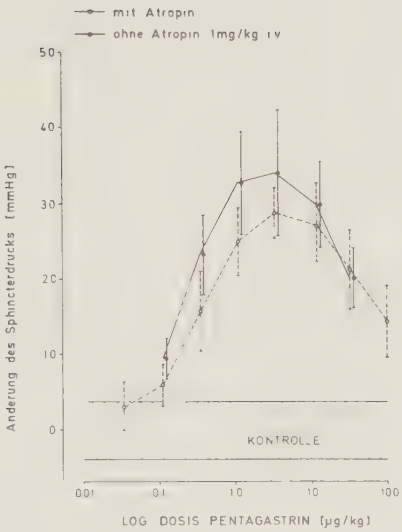


Abb. 13: Dosis-Wirkungskurve für Pentagastrin auf die Druckänderung im UOS des Hundes ohne Vorbehandlung und nach vorheriger Gabe von 1 mg Atropin i.v.

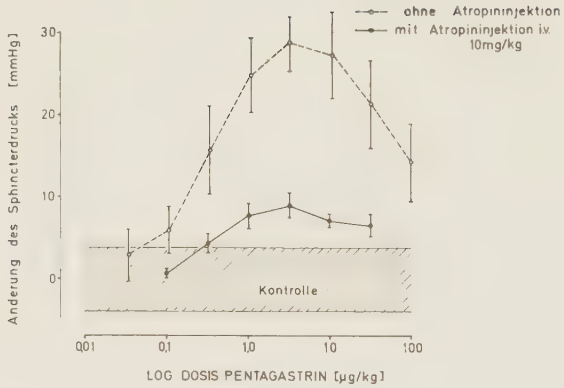


Abb. 14: Dosis-Wirkungskurve für Pentagastrin auf die Druckänderung im UOS des Hundes ohne Vorbehandlung und nach vorheriger Gabe von 10 mg Atropin i.v. Die Vorbehandlung mit 10 mg/kg Atropin schwächt die Pentagastrinwirkung stark ab.

VI. Literatur

Ariens E.J.

Molecular Pharmacology I
Academic Press INC, New York, 1964

Becker H.D., D.D. Reeder, M. Lerman, J.C. Thompson

The effect of glucagon on circulating gastrin
Gastroenterology 62, 720 (1972)

Becker H.D., D.D. Reeder, J.C. Thompson

Effect of glucagon on circulating gastrin
Gastroenterology 65, 28 - 35 (1973)

Castell D.O., L.D. Harris

Hormonal control of gastroesophageal sphincter strength
N. Engl.J.Med. 282, 886 - 889 (1970)

Christensen J.

Pharmacologic identification of the lower esophageal sphincter
J.Clin.Invest. 49, 681 - 691 (1970)

Cohen S., W. Lipshutz

Hormonal regulation of human lower esophageal sphincter competence: Interaction of gastrin and secretin
J.Clin.Invest. 50, 449 - 454 (1971)

Cohen S., W. Lipshutz

Hormonal control of lower esophageal sphincter competence: Interaction of gastrin and secretin
Gastroenterology 58, 937 - 942 (1970)

Cohen S., W. Lipshutz, W. Hughes

Role of gastrin supersensitivity in the pathogenesis of lower esophageal sphincter hypertension in achalasia
J.Clin.Invest. 50, 1241 - 1247 (1971)

Cohen S., F. Green

The mechanics of esophageal muscle contraction.
Evidence of inotropic effect of gastrin
J.Clin.Invest. 52, 2029 - 2040 (1973)

Giles G.R., A. Roszkovski

Der Einfluß von Hormonen auf den unteren Oesophagussphincter beim Menschen
Leber Magen Darm 2, 20 - 22 (1972)

Giles G.R., M.C. Mason, C. Humphries, C.G. Clark

Action of gastrin on the lower esophageal sphincter in man
GUT 10, 730 - 734 (1969)

Harris L.D.
Persönliche Mitteilung (1972)

Jennewein H.M., F. Waldeck, R. Siewert, F. Weiser, R. Thimm

The interaction of glucagon and pentagastrin on the lower esophageal sphincter in man and dog
GUT 14, 861 - 864 (1973)

Jennewein H.M., F. Waldeck, K. Prahl

Zur Beeinflussung des unteren Oesophagussphincters durch gastrointestinale Hormone beim Hund
Leber Magen Darm 2, 17 - 19 (1972)

Lind J.F., J.S. Crispin, D.K. McIver

The effect of atropin on the gastroesophageal sphincter
Can. J. Physiol. Pharmacol. 46, 233 - 238 (1967)

Lipshutz W., W. Hughes, S. Cohen

The genesis of lower esophageal sphincter pressure:
Its identification through the use of gastrin antiserum
J. Clin. Invest. 51, 522 - 529 (1972)

Prahl K.

Die Wirkung gastrointestinaler Hormone auf den unteren Oesophagussphincter (UOS) des Hundes
Inauguraldissertation, Mainz, Mai 1973

Roling G.T., R.L. Farrell, D.O. Castell

Cholinergic response of the lower esophageal sphincter
Am. J. Physiol. 222, 967 - 972 (1972)

Shephard J.K., N.E. Diamant

Mecholyltest: Comparison of balloon cymography and intraluminal pressure measurement
Gastroenterology 63, 557 - 563 (1972)

Siewert R., E. Früh, F. Waldeck, H. Schmidt

Zur Beeinflußbarkeit des unteren Oesophagussphincters durch Polypeptidhormone bei der Achalasie
Ztschr. f. Gastroenterologie 12, 117 - 120 (1974)

Siewert R., E. Früh, F. Waldeck

Die Wirkung von Glucagon auf den unteren Oesophagussphincter bei der Achalasie
Dtsch. Med. Wschr. 98, 2045 - 2047 (1973)

Unger R.H., H. Ketterer, G. Dupre, A.M. Eisenkraut

The effects of secretin, pancreocymine and gastrin on insulin and glucagon secretion in anaesthetized dogs
J. Clin. Invest. 46, 630 - 645 (1967)

Unger R.H.

Glucagon physiology and patho-physiology
N. Engl. J. Med. 285, 443 - 448 (1971)

Unger R.H., H. Ketterer, J. Dupre, A.M. Eisentraut

The effect of secretin, pancreocymin and gastrin on insulin and glucagon secretion in anesthetized dogs
J. Clin. Invest. 46, 4 - 14 (1967)

Waldeck F.

Functional and pharmacological analysis of the lower oesophageal sphincter in dogs
IVth World Congress of Gastroenterology, Abstract 408, Copenhagen (1974)

Waldeck F.

A new procedure for functional analysis of the lower oesophageal sphincter (LES)
Pflügers Arch. 335, 74 - 84 (1972)

Waldeck F.

Functional analysis of the lower oesophageal sphincter
Pflügers Arch. 307, R99 (1969)

Waldeck F., H.M. Jennewein, R. Siewert

The continuous withdrawal method for the quantitativ analysis of the lower esophageal sphincter (LES) in the humans
Europ. J. Clin. Invest. 3, 3331 - 3337 (1973)

Mein Dank gilt Herrn Professor Waldeck für das Thema dieser Arbeit und seiner steten und unermüdlichen Unterstützung. Ich danke weiterhin Herrn Dr. Jennewein sowie Firma C.H. Boehringer Sohn, die ihre Laboratorien zur Verfügung stellte.

L e b e n s l a u f

1947 am 12. Januar in Wiesbaden/Hessen geboren

Eltern: Rolf-Otto Thimm
Lucie Thimm, geb. Gabbert

1953 Grundschulbesuch: Volksschule Kettenbach

1957 Besuch der Oranienschule (Gymnasium für Jungen) in Wiesbaden

1966 Abitur an o.e. Gymnasium

1966 - 1968 Militärdienst

1967 Immatrikulation an der Universität des Saarlandes, Saarbrücken
Studienfach: Chemie

1968 Immatrikulation an der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
Studienfach: Medizin

1969 Naturwissenschaftliche Vorprüfung bestanden

1971 Ärztliche Vorprüfung bestanden

1974 Ärztliche Prüfung bestanden